

03CO 0400

#5
LB
10/30/01

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

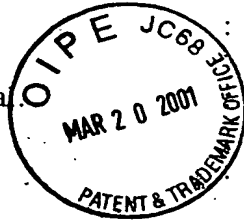
In re application of

Wolfgang HALFBORDT et al.

Serial No.: 09/759,360

Filed: January 16, 2001

For: 1,2 DIARYLBENZIMIDAZOLES AND THEIR PHARMACEUTICAL
USE



Group Art Unit: Not Yet Assigned

Examiner: Not Yet Assigned

TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT(S)

Assistant Commissioner for Patents
Washington, D.C. 20231

SIR:

Submitted herewith is a certified copy of the following priority document for
this application:

1. German Application No. 100 02 898.5

Acknowledgment of the receipt thereof is requested.

Respectfully submitted,

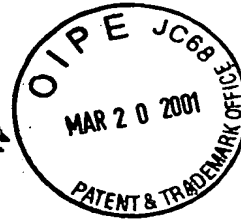
ASZ by Anthony J. Zelano 30595
Anthony J. Zelano, Reg. No. 27,969
Attorney for Applicants

MILLEN, WHITE, ZELANO & BRANIGAN, P.C.
Arlington Courthouse Plaza I
2200 Clarendon Boulevard, Suite 1400
Arlington, VA 22201
(703) 812-5311
Internet address: zelano@mwzb.com

Filed: March 20, 2001

AJZ/tal:K:\PAT\Sch\1738\priority document.wpd

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 100 02 898.5

Anmeldetag: 14. Januar 2000

Anmelder/Inhaber: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, Berlin/DE

Bezeichnung: 1,2 Biarylbenzimidazole und ihre pharmazeutische Verwendung

IPC: C 07 D, A 61 K

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 21. Februar 2001
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Seller

5 1,2 Biarylbenzimidazole und ihre pharmazeutisch Verwendung

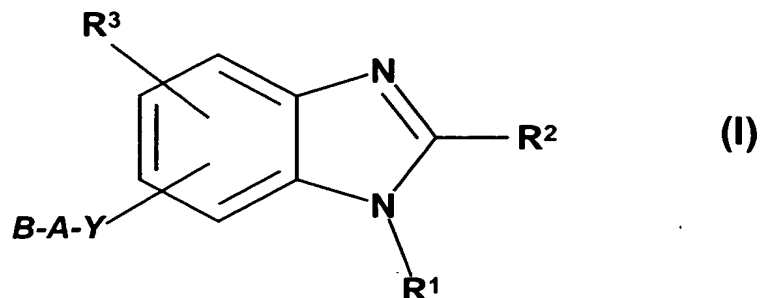
Die Erfindung betrifft neue Benzimidazol-Derivate und die Verwendung von Benzimidazol-Derivaten zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und Prophylaxe von
10 Erkrankungen, die mit einer Mikroglia-Aktivierung assoziiert sind.

Nahezu alle degenerativen Erkrankungen des zentralen Nervensystems sind mit einer chronischen Entzündung verbunden. Ein zentraler Schritt des Entzündungsgeschehens ist die Aktivierung von mononukleären phagozytären Zellen, den Mikroglia. Dies erfolgt z.B.
15 bei der Alzheimerschen Krankheit durch die senilen Plaques, bei der Creutzfeld-Jacob Krankheit durch ein Prion-Protein und beim ischämischen Schlaganfall durch abgestorbene Zellen. Die Mikroglia können über einen längeren Zeitraum in dem aktivierten Zustand bleiben, in dem sie verschiedene Entzündungsfaktoren, z.B. reaktive Sauerstoff/Stickstoff-Intermediate, Proteasen, Cytokine, Komplement-Faktoren und Neurotoxine produzieren
20 und sekretieren. Diese wiederum bewirken neuronale Dysfunktion und Degeneration.

Für eine mögliche Therapie der Neuroinflammation sind bisher nicht-steroidale Entzündungshemmer (COX II Inhibitoren) (McGeer, P.L., Roger, *Neurology* 42, 447-449 (1992), Rogers, J., Kirby, L.C., Hempleman, S.R., Berry, D.L. McGeer, P.L., Kaszniak,
25 A.W.,Zalinski, J.,Cofield, M., Mansukhani, L., Wilson, P., Kogan, F. *Neurology* 43, 1609-1611 (1993), Andersen, K., Launer, L.J., Ott, A., Hoes, A.W., Breteler, M.M.B., Hofman, A. *Neurology* 45, 1441-1445 (1995),Breitner, J.C.S., Gau, B.A. Welsh, KA, Plassman, B.L., McDonald, W.M., Helms, M.J., Anthony, J.C. *Neurology* 44, 227-232 (1994),The Canadian Study of Health and Aging, *Neurology* 44, 2073-2079 (1994)), Cytokin-Modulatoren
30 (McGeer, P.L., McGeer, E.G. *Brain Res. Rev* 21:195-218 (1995),McGeer, E.G., McGeer, P.L., *CNS Drugs* 7, 214-228 (1997),Barone, F.C. and Feuerstein, G.Z, *J. Cerebral Blood Flow and Metabolism* 19, 819-834 (1999) und Komplement-Kaskaden-Inhibitoren (Chen., S., Frederickson, R.C.A., and Brunden, K.R., *Neurobiol. Aging* (1996),McGeer, E.G., McGeer, P.L, *Drugs* 55:739-746 (1998)) beschrieben worden. Diese Substanzen hemmen
35 die Synthese oder die Wirkung einzelner Entzündungsfaktoren. Es wäre jedoch wünschenswert, Substanzen zu haben, die einen früheren Schritt im Entzündungsgeschehen hemmen und damit die Entstehung oder Wirkung vieler Entzündungsfaktoren verhindern.

40 Das Problem wurde gelöst, durch Bereitstellung von Benzimidazol-Derivaten der allgemeinen Formel I, deren tautomere oder isomere Formen oder Salze

5



worin

R¹ eine mono- oder bicyclische Arylgruppe oder eine mono- oder bicyclische 5-10 gliedrige Heteroarylgruppe mit 1-4 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus N, S oder O, wobei die genannte Aryl-oder Heteroarylgruppe mit bis zu drei der folgenden Substituenten unabhängig voneinander substituiert sein kann:

F, Cl, Br, I,

C(NH)NH₂, C(NH)NHR⁴, C(NH)NR⁴R^{4'}, C(NR⁴)NH₂, C(NR⁴)NHR⁴, C(NR⁴)NR⁴R^{4'},
XOH, XOR⁴, XOCOR⁴, XOCONHR⁴, XOCOOR⁴,

XCOR⁴, XC(NOH)R⁴, XC(NOR⁴)R^{4'}, XC(NO(COR⁴))R^{4'}

XCN, XCOOH, XCOOR⁴, XCONH₂, XCONR⁴R^{4'}, XCONHR⁴, XCONHOH,

XCONHOR⁴, XCOSR⁴

XSR⁴, XSOR⁴, XSO₂R⁴,

SO₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂NR⁴R^{4'},

NO₂, XNH₂, XNHR⁴, XNR⁴R^{4'}, XNHSO₂R⁴, XN(SO₂R⁴)SO₂R^{4'}, XNR⁴SO₂R^{4'},

XNHCOR⁴, XNHCOOR⁴, XNHCONHR⁴, Tetrahydro-2,5-dioxopyrrol-1-yl, 2,5-

Dihydro-2,5-dioxopyrrol-1-yl, 2,7-Dihydro-2,7-dioxoisindol-1-yl, R⁴,

wobei zwei Substituenten an **R¹**, wenn sie zueinander orthoständig sind, so miteinander verknüpft sein können, daß sie gemeinsam Methylendiylbisoxo, Ethan-1,2-diylbisoxo, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl bilden,

R² eine mono- oder bicyclische Arylgruppe oder eine mono- oder bicyclische 5-10 gliedrige Heteroarylgruppe mit 1-4 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus N, S oder O, wobei die genannte Aryl-oder Heteroarylgruppe mit bis zu drei der folgenden Substituenten unabhängig voneinander substituiert sein kann:

F, Cl, Br, I,

XOH, XOR^4 , XOCOR^4 , XOCONHR^4 , XOCOOR^4 ,
 XCOR^4 , $\text{XC}(\text{NOH})\text{R}^4$, $\text{XC}(\text{NOR}^4)\text{R}^4$, $\text{XC}(\text{NO}(\text{COR}^4))\text{R}^4$,
 XCOOH , XCOOR^4 , XCONH_2 , XCONHR^4 , XCONR^4R^4 , XCONHOH , XCONHOR^4 ,
 XCOSR^4 ,
 XSR^4 , XSOR^4 , XSO_2R^4 , SO_2NH_2 , SO_2NHR^4 , $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^4$,
 NO_2 , XNHR^4 , $\text{XN}(\text{R}^4)_2$, XNHSO_2R^4 , $\text{XN}(\text{SO}_2\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}^4$, $\text{XNR}^4\text{SO}_2\text{R}^4$, Tetrahydro-
2,5-dioxopyrrol-1-yl, 2,5-Dihydro-2,5-dioxopyrrol-1-yl, 2,7-Dihydro-2,7-
dioxoisindol-1-yl, R^4 ,

wobei zwei Substituenten an R^2 , wenn sie zueinander orthoständig sind, so
miteinander verknüpft sein können, daß sie gemeinsam Methylendiylbisoxy,
Ethan-1,2-diylbisoxy, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl bilden,

R^3 ein oder zwei Substituenten, die unabhängig voneinander:

Wasserstoff,

F, Cl, Br, I,

XOH, XOR^4 , XOCOR^4 , XOCONHR^4 , XOCOOR^4 ,

XCOR^4 , $\text{XC}(\text{NOH})\text{R}^4$, $\text{XC}(\text{NOR}^4)\text{R}^4$, $\text{XC}(\text{NO}(\text{COR}^4))\text{R}^4$

XCN , XCOOH , XCOOR^4 , XCONH_2 , XCONHR^4 , XCONR^4R^4 , XCONHOH ,

XCONHOR^4 , XCOSR^4 , XSR^4 , XSOR^4 , XSO_2R^4 , SO_2NH_2 , SO_2NHR^4 , $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^4$,

NO_2 , XNH_2 , XNHR^4 , XNR^4R^4 ,

XNHSO_2R^4 , $\text{XNR}^4\text{SO}_2\text{R}^4$, $\text{XN}(\text{SO}_2\text{R}^4)(\text{SO}_2\text{R}^4)$,

XNHCOOR^4 , XNHCONHR^4 , Tetrahydro-2,5-dioxopyrrol-1-yl, 2,5-
Dihydro-2,5-dioxopyrrol-1-yl, 2,7-Dihydro-2,7-dioxoisindol-1-yl, oder R^4 sein

können, wobei zwei Substituenten R^3 , wenn sie zueinander orthoständig sind, so
miteinander verknüpft sein können, daß sie gemeinsam Methylendiylbisoxy,

Ethan-1,2-diylbisoxy, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl bilden,

R^4 und R^4 unabhängig voneinander C_{1-4} Perfluoralkyl, C_{1-6} Alkyl, C_{2-6} Alkenyl, C_{2-6}
Alkynyl, C_{3-7} Cycloalkyl, (C_{1-3} Alkyl- C_{3-7} Cycloalkyl), C_{1-3} Alkylaryl, C_{1-3}
Alkylheteroaryl, Aryl oder 5-10 gliedriges Heteroaryl mit 1-4 N-, S- oder O-Atomen,
wobei die Aryl- und Heteroarylgruppen mit ein oder zwei Substituenten aus der
Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CH_3 , C_2H_5 , NO_2 , OCH_3 , OC_2H_5 , CF_3 , C_2F_5
substituiert sein können oder auch eine annelierte Methylendioxy- oder 1,2-
Ethylendioxygruppe tragen können, und weiterhin in einem 4- oder 5-gliedrigen
Cycloalkylring ein Ringglied ein N und in einem 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylring
ein oder zwei Ringglieder N oder auch ein Ringglied N und ein anderes O
darstellen können, wobei die Verknüpfung mit einem dem Ring benachbarten

Kohlenstoffatom auch über gegebenenfalls vorhandene Ringstickstoffe erfolgen kann,

A C_{1-10} Alkyl, C_{2-10} Alkenyl, C_{2-10} Alkinyl, (C_{0-5} Alkyl- C_{3-7} Cycloalkyl- C_{0-5} Alkyl), (C_{0-5} Alkylaryl - C_{0-5} Alkyl), (C_{0-5} Alkyl-Heteroaryl- C_{0-5} Alkyl),

wobei die Aryl- und Heteroarylgruppen mit ein oder zwei Substituenten aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CH_3 , C_2H_5 , NO_2 , OCH_3 , OC_2H_5 , CF_3 , C_2F_5 substituiert sein können,

wobei in einem 4- oder 5-gliedrigen Cycloalkylring ein Ringglied ein N und in einem 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylring ein oder zwei Ringglieder N oder ein Ringglied N und ein anderes O darstellen können, wobei die Verknüpfung des Cycloalkylringes mit einem benachbarten Kohlenstoffatom auch über gegebenenfalls vorhandene Ringstickstoffe erfolgen kann,

wobei in den oben genannten aliphatischen Ketten (C_{1-10} Alkyl, C_{2-10} Alkenyl, C_{2-10} Alkiny) ein Kohlenstoffatom oder zwei Kohlenstoffatome, die durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind, gegen O, NH, NR^4 , $NCOR^4$, NSO_2R^4 ausgetauscht sein können, mit der Maßgabe, daß die Austauschposition innerhalb der aliphatischen Kette für den Fall, daß Y nicht eine Bindung bedeutet, durch mindestens 2 Kohlenstoffatome von Y getrennt sind und daß die Austauschposition nicht zu gegebenenfalls vorhandenen Doppel- oder Dreifachbindungen benachbart ist,

und wobei Alkyl- oder Cycloalkylgruppen mit bis zu zwei Substituenten aus F, OH, OR^4 , $OCOR^4$, $=O$, NH_2 , $NR^4R^{4'}$, $NHCOR^4$, $NHCOOR^4$, $NHCONHR^4$, $NHSO_2R^4$, SH , SR^4 substituiert sein können, wobei ausgeschlossen ist, daß, mit Ausnahme von Fluor, zwei dieser Substituenten an demselben Kohlenstoff gebunden sind, und daß die so substituierten Kohlenstoffe neben einem Heteroatom stehen und/oder ungesättigt sind,

B OH, $OCOR^4$, $CONHR^4$, $OCOOR^4$,
 $CO-R^4$, $C(NOH)R^4$, $C(NOR^4)R^{4'}$, $C(NO(COR^4))R^{4'}$,
 $COOH$, $COOR^4$, $CONH_2$, $CONHNH_2$, $CONHR^4$, $CONR^4R^{4'}$, $CONHOH$, $CONHOR^4$,
 SO_3H , SO_2NH_2 , SO_2NHR^4 , $SO_2NR^4R^{4'}$,
 PO_3H , $PO(OH)(OR^4)$, $PO(OR^4)(OR^{4'})$, $PO(OH)(NHR^4)$, $PO(NHR^4)(NHR^{4'})$,
 Tetrazolyl,

jeweils gebunden an ein Kohlenstoffatom der Gruppe **A**,

wobei wenn die Gruppe **B** für OH oder ein Alkoholderivat steht und an ein

aliphatisches Kohlenstoff der Gruppe **A** gebunden ist, ein gegebenenfalls in **A** vorhandenes Heteroatom durch mindestens zwei Kohlenstoffe von **B** getrennt ist,

oder die gesamte Gruppe **Y-A-B** $\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^4)(\text{SO}_2\text{R}^{4'})$ oder NHSO_2R^4 ,

X eine Bindung, CH_2 , $(\text{CH}_2)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)$, $(\text{CH}_2)_3$, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$,

Y eine Bindung, O, S, SO, SO_2 , NH, NR^4 , NCOR^4 , NSO_2R^4 ,

5 bedeuten,

mit der Maßgabe,

daß, wenn der Substituent R^2 einen stickstoffhaltigen Heterocyclus enthält, dieser Heterocyclus nicht am Iminstickstoff mit H, Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl substituiert
10 ist,

daß in gegebenenfalls vorhandenen Gruppen XNHR^4 oder $\text{XNR}^4\text{R}^{4'}$ des Substituenten R^2 R^4 und/oder $\text{R}^{4'}$ nicht C_{1-4} -Alkyl bedeutet,

15 daß nicht alle Substituenten R^3 Wasserstoff bedeuten und gleichzeitig **B** für OH steht,

daß **B-A-Y** nicht für CH_2OH steht,

20 daß **B** nicht für OH, OCOCH_3 oder für COOH steht, wenn gleichzeitig **Y** für S steht und der Substituent **B-A-Y** an C-6 des Benzimidazols gebunden ist und

daß nicht gleichzeitig **B** COOH, SO_3H , PO_3H_2 oder Tetrazolyl bedeutet und R^1 und R^2 unabhängig voneinander Heteroaryl oder Phenyl, wobei die Phenylgruppe unsubstituiert oder einfach mit XOR^4 , XOCOR^4 , XCOOH , XCONH_2 , NO_2 , XNH_2 , XNHSO_2R^4 oder
25 XNHCOR^4 substituiert ist oder die Phenylgruppe mit 1 oder 2 Halogenatomen aus der Gruppe bestehen aus F, Cl, Br, J substituiert ist, bedeuten.

30 Die physiologisch verträglichen Salze können mit anorganischen und organischen Säuren gebildet werden wie beispielsweise Oxalsäure, Milchsäure, Zironensäure, Fumarsäure,

- 5 Essigsäure, Maleinsäure, Weinsäure, Phosphorsäure, HCl, HBr, Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure.

Zur Salzbildung von Säuregruppen sind auch die anorganischen oder organischen Basen geeignet, die zur Bildung physiologisch verträglicher Salze bekannt sind wie beispielsweise Alkalihydroxide, Natrium- und Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide wie Calciumhydroxid,

- 10 Ammoniak, Amine wie Ethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, N-Methylglucamin, Tris-(hydroxymethyl)-methylamin.

Unter einer "Arylgruppe" ist eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe oder Naphthylgruppe zu verstehen.

- Eine Heteroarylgruppe ist aus 5-10 Gerüstatomen aufgebaut und kann 1-4 Heteroatome
15 enthalten. Heteroatome sind Sauerstoff (O), Stickstoff (N) und Schwefel (S). Beispiele für eine monocyclische Heteroarylgruppe sind Pyrrolyl, Thienyl, Furanyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyrazolyl, Furazanyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl und
20 Pyridazinyl. Beispiele für eine bicyclisches Heteroarylgruppe sind Thienoimidazolyl, Indolyl, Isoindolyl, Benzothiophenyl, Benzofuranyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Imidazopyridinyl, Purinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Phthalazinyl, Chinazolinyl, Chinaxolinyl, Cinnolinyl, Naphthyridinyl und Pteridinyl. Wenn die Arylgruppen oder Heteroarylgruppen Teil von R¹ sind, erfolgt die Bindung zum N des Benzimidazoles über ein Kohlenstoffatom.

- Alkylgruppen können geradkettig oder verzweigt sein. Beispiele sind Methyl, Ethyl, Propyl,
25 Isopropyl, n-Butyl, sek. Butyl, tert. Butyl, n-Pentyl, sek. Pentyl, tert. Pentyl, Neopentyl, n-Hexyl, sek. Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Hexyl.

- Alkenylgruppen können geradkettig oder verzweigt sein. Beispielsweise seien die
30 folgenden Reste genannt: Vinyl, 2-Propenyl, 1-Propenyl, 2-Butenyl, 1-Butenyl, 1-Methyl-1-propenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 3-Methyl-2-propenyl.

Alkynylgruppen können geradkettig oder verzweigt sein. Beispiel hierfür sind: Ethinyl, 1-Propinyl, 2-Propinyl, 1-Butinyl, 2-Butinyl.

- 35 Unter Cycloalkylgruppen sind jeweils Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl zu verstehen.

Wenn zwei Reste orthoständig sind, können sie mit dem benachbarten Aromaten einen gemeinsamen Ring bilden

40

Bevorzugt sind die Benzimidazole bei denen

R^1 eine mono- oder bicyclische Arylgruppe oder eine monocyclische 5-6 gliedrige Heteroarylgruppe mit 1-2 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus N, S oder O bedeutet, wobei die genannte Aryl-oder Heteroarylgruppe mit bis zu drei der folgenden Substituenten unabhängig voneinander substituiert sein kann:

F, Cl, Br, $XCOR^4$, XCN , $XCOOH$, $XCOOR^4$, $XCONH_2$, $XCONR^4R^4$, $XCONHR^4$, $XCONHOH$, $XCONHOR^4$, $XCOSR^4$, XSR^4 , NO_2 , $XNHR^4$, XNR^4R^4 , R^4 ,
wobei zwei Substituenten an R^1 , wenn sie zueinander orthoständig sind, so miteinander verknüpft sein können, daß sie gemeinsam Methylendiylbisoxy, Ethan-1,2-diylbisoxy, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl bilden.

5 Bevorzugt sind auch Benzimidazole bei denen

R^2 eine mono- oder bicyclische Arylgruppe oder eine monocyclische 5-6 gliedrige Heteroarylgruppe mit 1-2 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus N, S oder O bedeutet, wobei die genannte Aryl-oder Heteroarylgruppe mit bis zu drei der folgenden Substituenten unabhängig voneinander substituiert sein kann:

F, Cl, Br,
 XOH , XOR^4 , $XOCOR^4$, $XOCONHR^4$, $XOCOOR^4$,
 $XCOR^4$, $XC(NOHR^4)R^4$, $XC(NOR^4)R^4$, $XC(NO(COR^4))R^4$,
 $XCOOH$, $XCOOR^4$, $XCONH_2$, $XCONHR^4$, $XCONR^4R^4$, $XCONHOH$, $XCONHOR^4$,
 $XCOSR^4$,
 XSR^4 , $XSOR^4$, XSO_2R^4 , SO_2NH_2 , SO_2NHR^4 , $SO_2NR^4R^4$,
 NO_2 , $XNHR^4$, XNR^4R^4 , $XNH(SO_2R^4)SO_2R^4$, $XN(SO_2R^4)SO_2R^4$, $XNR^4SO_2R^4$, R^4 ,
wobei zwei Substituenten an R^2 , wenn sie zueinander orthoständig sind, so miteinander verknüpft sein können, daß sie gemeinsam Methylendiylbisoxy, Ethan-1,2-diylbisoxy, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl bilden.

Ebenfalls bevorzugt sind Benzimidazole der allgemeinen Formel I, bei denen

R^3 ein oder zwei Substituenten, die unabhängig voneinander:

Wasserstoff, F, Cl, Br,
 XOH , XOR^4 , $XOCOR^4$, $XOCONHR^4$, $XOCOOR^4$,
 $XCOR^4$, $XC(NOHR^4)R^4$, $XC(NOR^4)R^4$, $XC(NO(COR^4))R^4$,
 XCN , XSR^4 , $XSOR^4$, XSO_2R^4 , SO_2NH_2 , SO_2NHR^4 , $SO_2NR^4R^4$,
 NO_2 , XNH_2 , $XNHR^4$, XNR^4N^4 ,
 $XNH(SO_2R^4)SO_2R^4$, $XN(SO_2R^4)SO_2R^4$,
 $XNHCOR^4$, $XNHCOOR^4$, $XNHCONHR^4$, oder R^4 sein können, wobei zwei

Substituenten R^3 , wenn sie zueinander orthoständig sind, so miteinander verknüpft sein können, daß sie gemeinsam Methylendiylbisoxy, Ethan-1,2-diylbisoxy, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl bilden, bedeutet.

5

Bevorzugt sind auch Benzimidazole der allgemeinen Formel I, bei denen

- A** C_{1-10} Alkyl, C_{2-10} Alkenyl, C_{2-10} Alkynyl oder (C_{0-5} Alkyl- C_{3-7} Cycloalkyl- C_{0-5} Alkyl) bedeutet, wobei in einem 4- oder 5-gliedrigen Cycloalkylring ein Ringglied ein N und in einem 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylring ein oder zwei Ringglieder N oder ein Ringglied N und ein anderes O darstellen können, wobei die Verknüpfung des Cycloalkylringes mit einem benachbarten Kohlenstoffatom auch über gegebenenfalls vorhandene Ringstickstoffe erfolgen kann, wobei in den oben genannten aliphatischen Ketten (C_{1-10} Alkyl, C_{2-10} Alkenyl, C_{2-10} Alkynyl) ein Kohlenstoffatom oder zwei Kohlenstoffatome, die durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind, gegen O, NH, NR^4 , $NCOR^4$, NSO_2R^4 ausgetauscht sein können, mit der Maßgabe, daß die Austauschposition innerhalb der aliphatischen Kette für den Fall, daß Y nicht eine Bindung bedeutet, durch mindestens 2 Kohlenstoffatome von Y getrennt sind und daß die Austauschposition nicht zu gegebenenfalls vorhandenen Doppel- oder Dreifachbindungen benachbart ist, und wobei Alkyl- oder Cycloalkylgruppen mit bis zu zwei Substituenten aus F, OH, OR^4 , $OCOR^4$, $=O$, NH_2 , NR^4R^4 , $NHCOR^4$, $NHCOOR^4$, $NHCONHR^4$, $NHSO_2R^4$ substituiert sein können, wobei ausgeschlossen ist, daß, mit Ausnahme von Fluor, zwei dieser Substituenten an demselben Kohlenstoff gebunden sind, und daß die so substituierten Kohlenstoffe neben einem Heteroatom stehen und/oder ungesättigt sind.

Ebenfalls bevorzugt sind Benzimidazole der allgemeinen Formel I, bei denen

- B** OH, $OCOR^4$, $OCONHR^4$, $OCOOR^4$, $COOH$, $COOR^4$, $CONH_2$, $CONHNH_2$, $CONHR^4$, $CONR^4R^4$, $CONHOH$, $CONHOR^4$ oder Tetrazolyl, jeweils gebunden an ein Kohlenstoffatom der Gruppe **A** bedeutet, wobei wenn die Gruppe **B** für OH oder ein Alkoholderivat steht und an ein aliphatisches Kohlenstoff der Gruppe **A** gebunden ist, ein gegebenenfalls in **A** vorhandenes Heteroatom durch mindestens zwei Kohlenstoffe von **B** getrennt ist.

- 5 Bevorzugt sind auch Benzimidazole der allgemeinen Formel I, bei denen
 X eine Bindung oder Methylen bedeutet.

Bevorzugt sind auch Benzimidazole der allgemeinen Formel I, bei denen
 Y eine Bindung, O, S, NH, NR⁴, NCOR⁴ oder NSO₂R⁴
 bedeutet.

Besonders bevorzugt sind die folgenden Benzimidazole:

- 10 [(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]essigsäureisopropylester
 3-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]propansäuremethylester
 2-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]propansäuremethylester
 4-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]butansäureisopropylester
 Essigsäure-[4-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]but-1-yl]ester
 15 5-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]pentansäureisopropylester
 6-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäuremethylester
 6-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäureisopropylester
 6-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexanamid
N-Methoxy-6-[(1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäureamid
 20 *N*-(Phenylmethoxy)-6-[(1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäureamid
N-Hydroxy-6-[(1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäureamid
 7-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]heptansäuremethylester
 6-[[1-(3-Nitrophenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester
 6-[[2-Phenyl-1-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
 25 6-[[2-Phenyl-1-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure-
 isopropylester
 6-[[1-(3-Cyanophenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
 6-[[1-(3-Cyanophenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester
 6-[[1-(3-Cyanophenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
 30 6-[[1-(4-Cyanophenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
 6-[[1-(4-Cyanophenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester
 6-[[1-(3-Chlorphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
 6-[[1-(3-Chlorphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester
 6-[[1-(4-Chlorphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
 35 6-[[1-(4-Chlorphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester
 6-[[1-(3-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
 6-[[1-(3-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester
 6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
 6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester

- 5 6-[[1-(3,4-Dimethylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
 6-[[1-(3,5-Dimethylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
 6-[[1-(3,5-Dimethylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester
 6-[[1-(3-Methoxyphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
 6-[[1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
- 10 6-[[1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
 6-[[1-[3,4-(Methylenedioxy)phenyl]-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure-
 methylester
 6-[[1-[3,4-(Methylenedioxy)phenyl]-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
 6-[[2-Phenyl-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
- 15 6-[[2-Phenyl-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
 6-[[2-Phenyl-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexan-
 säureisopropylester
 6-[[1-[4-(*N,N*-Dimethylamino)phenyl]-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure-
 methylester
- 20 6-[[1-[4-(*N,N*-Dimethylamino)phenyl]-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
 6-[[1-Phenyl-2-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
 6-[[1-Phenyl-2-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure-
 isopropylester
 6-[[2-(3-Chlorphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
- 25 6-[[2-(3-Chlorphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester
 6-[[2-(4-Chlorphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
 6-[[2-(4-Chlorphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester
 6-[[2-(3-Methylphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
 6-[[2-(3-Methylphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester
- 30 6-[[2-(4-Methylphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
 6-[[2-(4-Methylphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester
 6-[[1-Phenyl-2-(4-pyridinyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
 6-[[1,2-Diphenyl-5-nitro-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
 6-[[1,2-Diphenyl-5-nitro-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester
- 35 6-[[5-(Acetyl-amino)-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
 6-[[5-(Amino-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester
 6-[[5-[[4-(Bromphenyl)sulfonyl]amino]-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure-
 isopropylester
 6-[[5-(Amino-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
- 40 6-[[5-[[4-(Chlorphenyl)sulfonyl]amino]-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure-
 methylester

- 5 6-[[5-[[[4-Chlorphenyl)sulfonyl]amino]-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure-isopropylester
- 6-[[1,2-Diphenyl-5-[[[3-methylphenyl)sulfonyl]amino]-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure-isopropylester
- 6-[[1,2-Diphenyl-5-[[[4-methylphenyl)sulfonyl]amino]-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure-
- 10 isopropylester
- 6-[[1,2-Diphenyl-5-[[[4-methoxyphenyl)sulfonyl]amino]-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester
- 6-[[1,2-Diphenyl-5-[[[4-trifluormethyl)phenyl)sulfonyl]amino]-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]-hexansäureisopropylester
- 15 6-[[5-[[[4-(Acetylamino)phenyl)sulfonyl]amino]-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]-hexansäureisopropylester
- 6-[[5-[[Bis(3-chlorphenyl)sulfonyl]amino]-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester
- 6-[[1,2-Diphenyl-5-[(propylsulfonyl)amino]-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure-
- 20 isopropylester
- 6-[[5-[(Benzylsulfonyl)amino]-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure-isopropylester
- 2-[2-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]ethoxy]essigsäuremethylester
- 3-[2-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]ethoxy]propansäuremethylester
- 25 (E/Z)-5-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)pent-4-ensäuremethylester
- 5-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)pentansäuremethylester
- (E/Z)-6-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)hex-5-ensäuremethylester
- 6-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)hexansäuremethylester
- (E/Z)-7-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)hept-6-ensäuremethylester
- 30 7-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)heptansäuremethylester
- 6-[[2-Phenyl-1-[3-(phenylmethoxy)phenyl]-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
- 6-[[1-(3-Hydroxyphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
- 6-[[1-(3-Hydroxyphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
- 6-[[1-(3-Nitrophenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureethylester
- 35 6-[[4-Acetyl-1-(4-methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
- 6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-5-yl]oxy]hexansäuremethylester
- 6-[[2-Phenyl-1-[4-(thiomethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol-5-yl]oxy]hexansäuremethylester
- 6-[[2-Phenyl-1-[(4-thiomethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
- 6-[[2-Phenyl-1-(3-thienyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]oxy]hexansäuremethylester
- 40 6-[[2-Phenyl-1-(3-thienyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
- 4-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]butansäuremethylester

- 5 6-[*N*-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)-*N*-(4-methylphenylsulfonyl)amino]hexansäure-methylester
 6-[3-(3,4-Ethylendioxyphenyl)amino-4-nitrophenyl]oxyhexansäuremethylester
 6-[3-(3,4-Ethylendioxyphenyl)amino-4-nitrophenyl]oxyhexansäure
N-(Phenylmethoxy)-6-[[2-Phenyl-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]-
 10 hexansäureamid
N,N-Dimethyl-6-[(1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexanamid
N-Isospropyl-6-[(1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexanamid
 6-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]-1-pyrrolidin-1-ylhexan-1-on
 5-[[5-[[[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]amino]-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]pentansäure-
 15 methylester
 6-[[5-[[[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]amino]-1-(4-methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
 6-[[5-[[[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]amino]-1-(4-methoxyphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
 20 6-[*N*-[2-Phenyl-1-(4-methoxyphenyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]-*N*-(4-chlorphenylsulfonyl)amino]hexansäuremethylester
 6-[*N*-[2-Phenyl-1-(4-methoxyphenyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]amino]hexansäuremethylester
 6-[[4-(Acetyloxy)-1-(4-methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
 25 6-[[4-Hydroxy-1-(4-methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
 6-[[4-Hydroxy-1-(4-methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
 6-[[7-Methyl-1-(4-methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

30

Die erfindungsgemäßen Benzimidazol-Derivate hemmen die Aktivierung der Mikroglia.

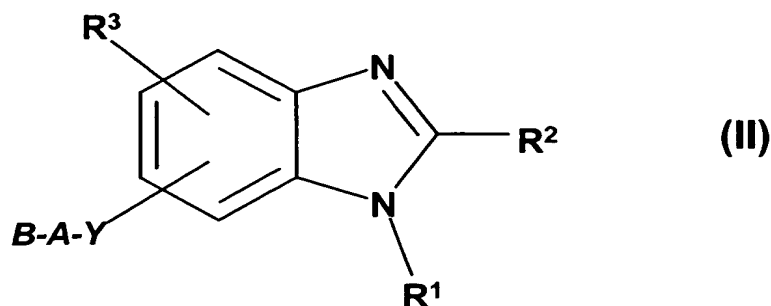
Unter Mikroglia werden hier die Makrophagen des Gehirns verstanden.

Diese Wirkung ist überraschend, da bisher Benzimidazol-Derivate nur für die Behandlung von Thrombosen und Arteriosklerose (EP0531883, WO98/07263, EP0104727,

- 35 WO97/12613), Zystitis (WO97/33873) und Krankheiten, die mit einem β -Amyloid-Peptid (US5,552,426) und einer verstärkten Aktivierung von Ca-Kanälen (EP520200) assoziiert sind, beschrieben worden sind, aber ein Effekt auf Mikroglia nicht bekannt ist.

Die Erfindung betrifft auch Verwendung eines Benzimidazols der allgemeinen Formel II

40



5

worin

R¹ eine mono- oder bicyclische Arylgruppe oder eine mono- oder bicyclische 5-10 gliedrige Heteroarylgruppe mit 1-4 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus N, S oder O, wobei die genannte Aryl- oder Heteroarylgruppe mit bis zu drei der folgenden Substituenten unabhängig voneinander substituiert sein kann:

F, Cl, Br, I, C(NH)NH₂, C(NH)NHR⁴, C(NH)NR⁴R^{4'}, C(NR⁴)NH₂, C(NR⁴)NHR⁴, C(NR⁴)NR⁴R^{4'}, XOH, XOR⁴, XOCOR⁴, XOCONHR⁴, XOCOOR⁴, XCOR⁴, XC(NO₂)R⁴, XC(NOR⁴)R^{4'}, XC(NO(COR⁴))R^{4'}, XCN, XCOOH, XCOOR⁴, XCONH₂, XCONR⁴R^{4'}, XCONHR⁴, XCONHOH, XCONHOR⁴, XCOSR⁴, XSR⁴, XSOR⁴, XSO₂R⁴, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂NR⁴R^{4'}, NO₂, XNH₂, XNHR⁴, XNR⁴R^{4'}, XNHSO₂R⁴, XN(SO₂R⁴)(SO₂R^{4'}), XNR⁴SO₂R^{4'}, XNHCOR⁴, XNHCOOR⁴, XNHCONHR⁴, Tetrahydro-2,5-dioxopyrrol-1-yl, 2,5-Dihydro-2,5-dioxopyrrol-1-yl, 2,7-Dihydro-2,7-dioxoisindol-1-yl, R⁴, wobei zwei Substituenten an **R¹**, wenn sie zueinander orthoständig sind, so miteinander verknüpft sein können, daß gemeinsam Methylendiylbisoxy, Ethan-1,2-diylbisoxy, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl bilden,

R² eine mono- oder bicyclische Arylgruppe oder eine mono- oder bicyclische 5-10 gliedrige Heteroarylgruppe mit 1-4 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus N, S oder O, wobei die genannte Aryl- oder Heteroarylgruppe mit bis zu drei der folgenden Substituenten unabhängig voneinander substituiert sein kann:

F, Cl, Br, I, C(NH)NH₂, C(NH)NHR⁴, C(NH)NR⁴R^{4'}, C(NR⁴)NH₂, C(NR⁴)NHR⁴, C(NR⁴)NR⁴R^{4'}, XOH, XOR⁴, XOCOR⁴, XOCONHR⁴, XOCOOR⁴, XCOR⁴, XC(NO₂)R⁴, XC(NOR⁴)R^{4'}, XC(NO(COR⁴))R^{4'}, XCN, XCOOH, XCOOR⁴, XCONH₂, XCONR⁴R^{4'}, XCONHR⁴, XCONHOH, XCONHOR⁴, XCOSR⁴, XSR⁴, XSOR⁴, XSO₂R⁴, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂NR⁴R^{4'}, NO₂, XNH₂, XNHR⁴, XNR⁴R^{4'}, XNHSO₂R⁴, XN(SO₂R⁴)(SO₂R^{4'}), XNR⁴SO₂R^{4'}, XNHCOR⁴, XNHCOOR⁴, XNHCONHR⁴, Tetrahydro-2,5-dioxopyrrol-1-yl, 2,5-Dihydro-2,5-dioxopyrrol-1-yl,

2,7-Dihydro-2,7-dioxoisindol-1-yl, R^4 , wobei zwei Substituenten an R^2 , wenn sie zueinander orthoständig sind, so miteinander verknüpft sein können, daß gemeinsam Methylendiylbisoxy, Ethan-1,2-diylbisoxy, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl bilden,

R^3 für ein oder zwei Substituenten steht, die unabhängig voneinander:
Wasserstoff, F, Cl, Br, I, XOH, XOR⁴, XOCOR⁴, XOCONHR⁴, XOCOOR⁴, XCOR⁴, XC(NOHR⁴)R⁴, XC(NOR⁴)R⁴, XC(NO(COR⁴))R⁴, XCN, XCOOH, XCOOR⁴, XCONH₂, XCONHR⁴, XCONR⁴R⁴, XCONHOH, XCONHOR⁴, XCOSR⁴, XSR⁴, XSOR⁴, XSO₂R⁴, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂NR⁴R⁴, NO₂, XNH₂, XNHR⁴, XNR⁴R⁴, XNHSO₂R⁴, XNR⁴SO₂R⁴, XN(SO₂R⁴)(SO₂R⁴), XNHCOR⁴, XNHCOOR⁴, XNHCONHR⁴, Tetrahydro-2,5-dioxopyrrol-1-yl, 2,5-Dihydro-2,5-dioxopyrrol-1-yl, 2,7-Dihydro-2,7-dioxoisindol-1-yl, R^4 , wobei zwei Substituenten R^3 , wenn sie zueinander orthoständig sind, so miteinander verknüpft sein können, daß sie gemeinsam Methylendiylbisoxy, Ethan-1,2-diylbisoxy, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl bilden,

R^4 C₁₋₄ Perfluoralkyl, C₁₋₆ Alkyl, C₂₋₆ Alkenyl, C₂₋₆ Alkynyl, C₃₋₇ Cycloalkyl, C₁₋₃ Alkyl-C₃₋₇ Cycloalkyl), C₁₋₃ Alkylaryl, C₁₋₃ Alkylheteroaryl, Aryl oder 5-10 gliedriges Heteroaryl mit 1-4 N-, S- oder O-Atomen, wobei die Aryl- und Heteroarylgruppen mit ein oder zwei Substituenten aus F, Cl, Br, CH₃, C₂H₅, NO₂, OCH₃, OC₂H₅, CF₃, C₂F₅ substituiert sein können oder auch eine annelierte Methylendioxy- oder 1,2-Ethylendioxygruppe tragen können, und weiterhin in einem 4- oder 5-gliedrigen Cycloalkylring ein Ringglied ein N und in einem 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylring ein oder zwei Ringglieder N oder auch ein Ringglied N und ein anderes O darstellen können, wobei die Verknüpfung mit einem dem Ring benachbarten Kohlenstoffatom auch über gegebenenfalls vorhandene Ringstickstoffe erfolgen kann,

A C₁₋₁₀ Alkyl, C₂₋₁₀ Alkenyl, C₂₋₁₀ Alkynyl, (C₀₋₅ Alkyl-C₃₋₇ Cycloalkyl-C₀₋₅ Alkyl), (C₀₋₅ Alkylaryl -C₀₋₅ Alkyl), (C₀₋₅ Alkyl-Heteroaryl-C₀₋₅ Alkyl)
wobei die Aryl- und Heteroarylgruppen mit ein oder zwei Substituenten aus F, Cl, Br, CH₃, C₂H₅, NO₂, OCH₃, OC₂H₅, CF₃, C₂F₅ substituiert sein können, und weiterhin in einem 4- oder 5-gliedrigen Cycloalkylring ein Ringglied ein N und in einem 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylring ein oder zwei Ringglieder N oder auch ein Ringglied N und ein anderes O darstellen können, wobei die Verknüpfung des Cycloalkylringes mit einem benachbarten Kohlenstoffatom auch über

gegebenenfalls vorhandene Ringstickstoffe erfolgen kann, wobei in einer aliphatischen Kette ein Kohlenstoffatom oder zwei Kohlenstoffatome, die durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind, gegen O, NH, NR^4 , NCOR^4 , NSO_2R^4 ausgetauscht sein können, mit der Maßgabe, daß die Austauschposition innerhalb der aliphatischen Kette für den Fall, daß Y nicht eine Bindung bedeutet, durch mindestens 2 Kohlenstoffatome von Y getrennt sind und daß die Austauschposition nicht zu gegebenenfalls vorhandenen Doppel- oder Dreifachbindungen benachbart ist, und wobei Alky- oder Cycloalkylgruppen mit bis zu zwei Substituenten aus F, OH, OR^4 , OCOR^4 , $=\text{O}$, NH_2 , NR^4R^4 , NHCOR^4 , NHCOOR^4 , NHCONHR^4 , NHSO_2R^4 , SH , SR^4 substituiert sein können, wobei ausgeschlossen ist, daß mit Ausnahme von Fluor zwei dieser potentiellen Substituenten an demselben Kohlenstoff sitzen, und daß die so substituierten Kohlenstoffe neben einem Heteroatom stehen und/oder ungesättigt sind,

- B** Wasserstoff, OH, OCOR^4 , OCONHR^4 , OCOOR^4 , COR^4 , $\text{C}(\text{NOH})\text{R}^4$, $\text{C}(\text{NOR}^4)\text{R}^4$, $\text{C}(\text{NO}(\text{COR}^4))\text{R}^4$, COOH , COOR^4 , CONH_2 , CONHNH_2 , CONHR^4 , CONR^4R^4 , CONHOH , CONHOR^4 , SO_3H , SO_2NH_2 , SO_2NHR^4 , $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^4$, PO_3H , $\text{PO}(\text{OH})(\text{OR}^4)$, $\text{PO}(\text{OR}^4)(\text{OR}^4)$, $\text{PO}(\text{OH})(\text{NHR}^4)$, $\text{PO}(\text{NHR}^4)(\text{NHR}^4)$, Tetrazolyl, jeweils gebunden an ein Kohlenstoffatom der Gruppe **A**, wobei wenn die Gruppe **B** für OH oder ein Alkoholderivat steht und an ein aliphatisches Kohlenstoff der Gruppe **A** gebunden ist, ein potentiell in **A** vorhandenes Heteroatom durch mindestens zwei Kohlenstoffe von **B** getrennt ist,

die gesamte Gruppe **A-B** $\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^4)(\text{SO}_2\text{R}^4)$ oder NHSO_2R^4

- X** eine Bindung, CH_2 , $(\text{CH}_2)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)$, $(\text{CH}_2)_3$, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$,

- Y** eine Bindung, O, S, SO, SO_2 , NH, NR^4 , NCOR^4 , NSO_2R^4 ,

- 5 bedeuten, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Verhütung von Krankheiten, die mit einer Mikroglia-Aktivierung assoziiert sind.

Die allgemeine Formel II umfaßt neben den neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I auch bekannte Verbindungen (EP 0 531 883, DE 4330959). Die erfindungsgemäßen

- 5 Verbindungen der allgemeinen Formel II hemmen die Aktivierung der Mikroglia-Aktivierung. Diese Wirkung ist, auch für die bekannten Verbindungen, neu.

Bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel II wobei

R^1 eine mono- oder bicyclische Arylgruppe oder eine monocyclische 5-6 gliedrige Heteroarylgruppe mit 1-2 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus N, S oder O bedeutet, wobei die genannte Aryl-oder Heteroarylgruppe mit bis zu drei der folgenden Substituenten unabhängig voneinander substituiert sein kann:

F, Cl, Br, $XCOR^4$, XCN , $XCOOH$, $XCOOR^4$, $XCONH_2$, $XCONR^4R^4$, $XCONHR^4$, $XCONHOH$, $XCONHOR^4$, $XCOSR^4$, XSR^4 , NO_2 , $XNHR^4$, XNR^4R^4 , R^4 ,
wobei zwei Substituenten an R^1 , wenn sie zueinander orthoständig sind, so miteinander verknüpft sein können, daß gemeinsam Methylendiylbisoxo, Ethan-1,2-diylbisoxo, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl bilden.

- 10 Ebenfalls bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel II wobei

R^2 eine mono- oder bicyclische Arylgruppe oder eine monocyclische 5-6 gliedrige Heteroarylgruppe mit 1-2 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus N, S oder O bedeuten, wobei die genannte Aryl-oder Heteroarylgruppe mit bis zu drei der folgenden Substituenten unabhängig voneinander substituiert sein kann:

F, Cl, Br, XOH , XOR^4 , $XOCOR^4$, $XOCONHR^4$, $XOCOOR^4$, $XCOR^4$, $XC(NOHR^4)R^4$, $XC(NOR^4)R^4$, $XC(NO(COR^4))R^4$, XCN , $XCOOH$, $XCOOR^4$, $XCONH_2$, $XCONR^4R^4$, $XCONHR^4$, $XCONHOH$, $XCONHOR^4$, $XCOSR^4$, XSR^4 , $XSOR^4$, XSO_2R^4 , SO_2NH_2 , SO_2NHR^4 , $SO_2NR^4R^4$, NO_2 , XNH_2 , $XNHR^4$, XNR^4R^4 , $XNHSO_2R^4$, $XN(SO_2R^4)(SO_2R^4)$, $XNR^4SO_2R^4$, $XNHCOOR^4$, $XNHCONHR^4$, R^4 ,
wobei zwei Substituenten an R^2 , wenn sie zueinander orthoständig sind, so miteinander verknüpft sein können, daß gemeinsam Methylendiylbisoxo, Ethan-1,2-diylbisoxo, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl bilden.

Ebenfalls bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel II wobei

R^3 für ein oder zwei Substituenten steht, die unabhängig voneinander:

Wasserstoff, F, Cl, Br, XOH , XOR^4 , $XOCOR^4$, $XOCONHR^4$, $XOCOOR^4$, $XCOR^4$, $XC(NOHR^4)R^4$, $XC(NOR^4)R^4$, $XC(NO(COR^4))R^4$, XCN , XSR^4 , $XSOR^4$, XSO_2R^4 , SO_2NH_2 , SO_2NHR^4 , $SO_2NR^4R^4$, NO_2 , XNH_2 , $XNHR^4$, XNR^4R^4 , $XNHSO_2R^4$, $XNR^4SO_2R^4$, $XN(SO_2R^4)(SO_2R^4)$, $XNHCOOR^4$, $XNHCONHR^4$ oder R^4 bedeuten, wobei zwei Substituenten R^3 , wenn sie

zueinander orthoständig sind, so miteinander verknüpft sein können, daß sie gemeinsam Methylendiylbisoxy, Ethan-1,2-diylbisoxy, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl bilden,

5

Ebenfalls bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel II wobei

- A** C_{1-10} Alkyl, C_{2-10} Alkenyl, C_{2-10} Alkynyl oder (C_{0-5} Alkyl- C_{3-7} Cycloalkyl- C_{0-5} Alkyl) bedeutet, wobei die Aryl- und Heteroarylgruppen mit ein oder zwei Substituenten aus F, Cl, Br, CH_3 , C_2H_5 , NO_2 , OCH_3 , OC_2H_5 , CF_3 , C_2F_5 substituiert sein können, und weiterhin in einem 4- oder 5-gliedrigen Cycloalkylring ein Ringglied ein N und in einem 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylring ein oder zwei Ringglieder N oder auch ein Ringglied N und ein anderes O darstellen können, wobei die Verknüpfung des Cycloalkylringes mit einem benachbarten Kohlenstoffatom auch über gegebenenfalls vorhandene Ringstickstoffe erfolgen kann, wobei in einer aliphatischen Kette ein Kohlenstoffatom oder zwei Kohlenstoffatome, die durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind, gegen O, NH, NR^4 , $NCOR^4$, NSO_2R^4 ausgetauscht sein können, mit der Maßgabe, daß die Austauschposition innerhalb der aliphatischen Kette für den Fall, daß Y nicht eine Bindung bedeutet, durch mindestens 2 Kohlenstoffatome von Y getrennt sind und daß die Austauschposition nicht zu gegebenenfalls vorhandenen Doppel- oder Dreifachbindungen benachbart ist, und wobei Alky- oder Cycloalkylgruppen mit bis zu zwei Substituenten aus F, OH, OR^4 , $OCOR^4$, $=O$, NH_2 , NR^4R^4 , $NHCOR^4$, $NHCOOR^4$, $NHCONHR^4$, $NHSO_2R^4$, SH, SR^4 substituiert sein können, wobei ausgeschlossen ist, daß mit Ausnahme von Fluor zwei dieser potentiellen Substituenten an demselben Kohlenstoff sitzen, und daß die so substituierten Kohlenstoffe neben einem Heteroatom stehen und/oder ungesättigt sind.

Ebenfalls bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel II wobei

- B** OH, $OCOR^4$, $OCONHR^4$, $OCOOR^4$, COOH, $COOR^4$, $CONH_2$, $CONHNH_2$, $CONHR^4$, $CONR^4R^4$, $CONHOH$, $CONHOR^4$ oder Tetrazolyl, jeweils gebunden an ein Kohlenstoffatom der Gruppe **A** bedeutet, wobei wenn die Gruppe **B** für OH oder ein Alkoholderivat steht und an ein aliphatisches Kohlenstoff der Gruppe **A** gebunden ist, ein potentiell in **A** vorhandenes Heteroatom durch mindestens zwei Kohlenstoffe von **B** getrennt ist.

10 Ebenfalls bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel II wobei

- X** eine Bindung oder CH_2 bedeutet.

5

Ebenfalls bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel II wobei Y eine Bindung, O, S, NH, NR⁴, NCOR⁴ oder NSO₂R⁴ bedeutet.

- 10 In Beispiel 184 ist beschrieben, wie die Hemmung der Mikroglia-Aktivierung gemessen werden kann. Die Aktivierung der Mikroglia kann dabei durch verschiedene Stimuli erfolgen, wie z.B. Aβ-Peptid (β-Amyloid, Araujo, D.M. and Cotman, C.M. *Brain Res.* 569, 141-145 (1992)), Prion-Protein, Zytokine oder durch Zellfragmente (Combs, C.K. et al. (1999) *J. Neurosci.*, 19, 928-939, Wood, P.L. (1998) *Neuroinflammation: Mechanisms and*
- 15 Management, Humana Press).

- Die Stimulierung mit dem Aβ-Peptid entspricht der pathophysiologischen Situation bei der Alzheimerschen Krankheit. In diesem Test zeigten bei Stimulierung mit dem Aβ-Peptid die erfindungsgemäßen Substanzen eine Hemmung der Mikroglia-Aktivierung. Die Hemmung der Mikroglia-Aktivierung durch die erfindungsgemäßen Substanzen führt zu einer starken
- 20 Reduktion der Cytokinproduktion und -sekretion, z.B. von IL1β und TNFα (gemessen durch ELISA und mRNA-Expressionsanalyse), und zu einer verminderten Sekretion von reaktivem Sauerstoff/Stickstoff-Intermediaten. Es werden also gleich mehrere Entzündungsfaktoren gehemmt.

- 25 Die *in vivo* Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Substanzen wurde in einem MCAO-Modell in Ratten gezeigt. Dieses Modell simuliert den Zustand eines Schlaganfalls. Die erfindungsgemäßen Substanzen reduzieren die Mikroglia-Aktivierung, die bei akuten Hirnlesionen in den Gehirnen der Tiere auftritt.

- 30 Die Erfindung betrifft auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und der allgemeinen Formel II zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Verhütung von Krankheiten, die mit einer Mikroglia-Aktivierung assoziiert sind. Beispiele für solche Krankheiten sind AIDS-Dementia, Amyotrophe Lateralsklerose, Creutzfeld-Jacob-Krankheit, Down's Syndrome, diffuse Lewy Body Krankheit, Huntington's
- 35 Krankheit, Leukencephalopathy, multiple Sklerose, Parkinsonsche Krankheit, Picksche Krankheit, Alzheimersche Krankheit, Schlaganfall, temporäre Lobe-Epilepsie und Tumore.

- Ferner betrifft die Erfindung pharmazeutische Mittel, die eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel I und einen oder mehrere
- 40 Trägerstoffe enthalten. Die pharmazeutischen Mittel bzw. Zusammensetzungen der

- 5 Erfindung werden mit den üblichen festen oder flüssigen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln und den üblichen pharmazeutischen und technischen Hilfsstoffen entsprechend der gewünschten Applikationsart mit einer geeigneten Dosierung in an sich bekannterweise hergestellt. Die bevorzugten Zubereitungen bestehen in einer Darreichungsform, die zur oralen, enteralen oder parenteralen Applikation geeignet ist.
- 10 Solche Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Pillen, Kapseln, Pulver oder Depotformen sowie Suppositorien. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des Wirkstoffs mit bekannten Hilfsstoffen, beispielweise inerten Verdünnungsmitteln wie Dextrose, Zucker, Sorbit, Mannit, Polyvinylpyrrolidon, Sprengmitteln wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln wie Stärke oder Gelatine,
- 15 Gleitmittel wie Carboxypolymethylen, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat oder Polyvinylacetat, erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.
- 20 Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielweise Polyvinylpyrrolidon oder Schellack, Gummiarabicum, Talk, Titanoxid oder Zucker, hergestellt werden. Dabei kann auch die Drageehülle aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können. Wirkstoffe enthaltende Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man den Wirkstoff mit einem inerten Träger wie Milchzucker oder Sorbit mischt und in
- 25 Gelatinekapseln einkapselt.
- Die erfindungsgemäßen Substanzen können auch in geeigneten Lösungen wie beispielsweise physiologischer Kochsalzlösung, als Infusions- oder Injektionslösung zur Anwendung kommen.
- 30 Für die parenterale Applikation sind insbesondere ölige Lösungen, wie zum Beispiel Lösungen in Sesamöl, Rizinusöl und Baumwollsaamenöl, geeignet. Zur Erhöhung der Löslichkeit können Lösungsvermittler, wie zum Beispiel Benzylabenzoat oder Benzylalkohol, zugesetzt werden.
- Es ist auch möglich, die erfindungsgemäßen Substanzen in ein Transdermales System einzuarbeiten und sie damit transdermal zu applizieren.
- 35 Die Dosierung der erfindungsgemäßen Substanzen der allgemeinen Formel I und der allgemeinen Formel II wird vom behandelnden Arzt bestimmt und hängt unter anderem von der verabreichten Substanz, dem Verabreichungsweg, der zu behandelnden Erkrankung und von der Schwere der Erkrankung ab. Die tägliche Dosis beträgt nicht mehr als 1000
- 40 mg, vorzugsweise nicht mehr als 100 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehrere Tagesdosen gegeben werden kann.

- 5 Bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Substanzen bedient man sich beispielsweise folgender Verfahren:

Allgemeine Arbeitsvorschrift 1:

Reduktion Nitrogruppen, Hydrierung olefinischer Doppelbindungen und

10 **hydrogenolytische Spaltung von Benzylethern**

Die zu reduzierende Verbindung wird in Ethylacetat, Tetrahydrofuran, Methanol oder Ethanol oder Gemischen der Lösungsmittel gelöst und an 2-5% (bezogen auf die Nitroverbindung) Palladium auf Kohle (10%) bei normalem Druck hydriert. Nach Ende der Wasserstoffaufnahme wird abgesaugt, der Rückstand mit Ethylacetat oder Methanol oder

15 Ethanol gewaschen und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird in der Regel ohne weitere Reinigung umgesetzt.



Allgemeine Arbeitsvorschrift 2:

Reduktion Nitrogruppen

- 20 9.2 g Eisen(II)sulfat werden in 30 ml Wasser und 9 ml Ammoniaklösung vorgelegt. Dazu wird eine Lösung aus 3.6 mmol der Nitroverbindung in 100 ml Ethanol getropft und die Suspension für 1 h bei 70°C intensiv gerührt. Anschließend läßt man absitzen, filtriert vom Feststoff ab, engt das Filtrat weitgehend ein, versetzt mit Wasser und extrahiert dreimal mit Ethylacetat. Die vereinigten Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum
- 25 eingeeengt. Die Aminoverbindung wird als Rohprodukt weiterverarbeitet.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 3:

Cyclisierung zu Benzimidazolen mit Orthoestern

- 10 mmol eines 1,2-Diaminobenzolderivats werden in 25 ml Ethanol gelöst. Dazu tropft man
- 35 47 ml einer 0.8 M etherischen HCl-Lösung, rührt für 30 min und engt dann im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird in 230 ml Methanol aufgenommen und mit 6 ml Trimethylorthobenzoat oder der entsprechenden Menge eines anderen Orthoesters versetzt. Man erhitzt für 2-8 h zum Rückfluß, gießt nach dem Erkalten auf ges. Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert dreimal mit Ethylacetat, trocknet die vereinigten
- 35 Extrakte über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird durch Kristallisation oder Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 4:

Cyclisierung zu Benzimidazolen mit Iminoesterhydrochloriden

- 40 1.2 mmol eines 1,2-Diaminobenzolderivats werden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 1.5 mmol eines Benzimidathydrochlorids versetzt und die Mischung für 15 h gerührt. Der

- 5 Ansatz wird mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt, mit Wasser verdünnt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit 1 N wäßriger Salzsäure und einmal mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, über eine Fritte mit Kieselgel filtriert und die Lösung zur Trockene eingengt. Das Produkt kristallisiert aus Diisopropylether.

10

Allgemeine Arbeitsvorschrift 5:

Cyclisierung zu Benzimidazolen via Carbonsäureanilide

- 4.7 mmol eines 1,2-Diaminobenzolderivats werden in 20 ml Dichlormethan gelöst, mit 14 mmol Triethylamin und langsam mit 6 mmol Carbonsäurechlorid versetzt und die Mischung
15 für 15 h gerührt. Der Ansatz wird mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt, mit Wasser verdünnt und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das zurückbleibende rohe Carbonsäureanilid wird in 6 N wäßriger Salzsäure suspendiert und für 1 h zum Rückfluß er-
20 hitzt. Das Reaktionsgemisch wird nach dem Erkalten langsam in ges. Natriumhydrogencarbonatlösung eingetragen, mit Wasser verdünnt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird falls erforderlich durch Kristallisation oder Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

25

Allgemeine Arbeitsvorschrift 6:

Etherspaltung mit Bromwasserstoffsäure

- 5 g Arylmethylether werden mit 160 ml 48%iger wäßriger HBr versetzt und für 1-5 h zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird filtriert. Der Rückstand wird in Ethylacetat
30 aufgenommen, und dreimal mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Nach Trocknung über Natriumsulfat wird im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird falls erforderlich durch Kristallisation oder Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 7:

Etherspaltung mit Bortribromid

- 1.86 mmol Arylmethylether werden in 18 ml Dichlormethan gelöst und bei -35°C langsam mit 7.4 ml einer 1 M Lösung von Bortribromid in Dichlormethan versetzt. Man beläßt für 12-15 h bei -30°C , versetzt dann mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert dreimal mit Dichlormethan, trocknet die vereinigten Extrakte über Natriumsulfat und engt im
40 Vakuum ein. Der Rückstand wird falls erforderlich durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

5

Allgemeine Arbeitsvorschrift 8:**Alkylierung von Hydroxybenzimidazolderivaten und Phenolderivaten mit Alkylhalogeniden**

- Eine Lösung von 1.85 mmol des Hydroxybenzimidazolderivats in 12 ml *N,N*-Dimethylformamid wird mit 1.85 mmol Cäsiumcarbonat, und 2.24 mmol Alkylbromid oder Alkyljodid versetzt. Bei Verwendung der Alkylbromide werden optional 1.85 mmol Natriumjodid zugesetzt. Man rührt für 12-96 h, gießt dann auf Wasser, nimmt mit Ethylacetat auf, wäscht die organische Phase viermal mit Wasser, trocknet die über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein.
- Alternativ zu dieser wäßrigen Aufarbeitung kann man das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan versetzen, von den ausfallenden Salzen durch Filtration trennen und das Filtrat im Vakuum einengen.

Unabhängig von der Aufarbeitungsmethode wird der Rückstand durch Kristallisation oder Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

20

Allgemeine Arbeitsvorschrift 9:**Verseifung von Carbonsäurealkylestern**

- 0.77 mmol des Carbonsäurealkylesters werden in 5 ml Methanol und 5 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 5 ml einer 0.5 N wäßrigen Lithium- oder Natriumhydroxidlösung versetzt.
- Nach 2-12 h Rühren wird im Vakuum weitestgehend eingeeengt, durch Zusatz von wäßriger Salzsäure neutralisiert und mit Ethylacetat extrahiert. Man trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird falls erforderlich durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 10:**Veresterung von Carbonsäuren**

- 0.2 mmol Carbonsäure werden in 1 ml primärem oder sekundärem Alkohol gelöst, mit zwei Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt und 12 h bei 60°C gerührt. Der Ansatz wird dann mit ges. Kaliumhydrogencarbonatlösung versetzt, mit Wasser verdünnt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Nach Waschen der vereinigten Extrakte mit ges. Natriumchloridlösung und Trocknung über Natriumsulfat wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand aus Diisopropylether kristallisiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 11:

- Reduktion von Carbonsäurealkylestern mit Lithiumaluminiumhydrid**

- 5 0.15 mmol Carbonsäureester werden in Tetrahydrofuran gelöst und mit 0.09 mmol Lithiumaluminiumhydrid versetzt. Man läßt für 1-48 h rühren, versetzt mit Wasser und extrahiert dreimal mit Dichlormethan. Nach Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat engt man im Vakuum ein. Der Rückstand wird falls erforderlich durch Kristallisation oder durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

10

Allgemeine Arbeitsvorschrift 12:

Wittigreaktion von Benzimidazolcarbaldehyden mit (ω -Carboxy-alkyl)triphenylphosphoniumbromiden und Veresterung mit Methanol

- 2 mmol des (ω -Carboxyalkyl)triphenylphosphoniumbromids werden in 2.5 ml Dimethylsulfoxid und 2.5 ml Tetrahydrofuran bei 0°C mit 4 mmol Kalium-*tert*-butylat versetzt und für 30 min bei $T > 10^\circ\text{C}$ gerührt. Anschließend setzt man eine Lösung aus 0.67 mmol des Aldehyds in 2 ml Tetrahydrofuran zu und rührt für 3 h bei 20°C. Der Ansatz wird dann mit ges. Ammoniumchloridlösung versetzt, mit Wasser verdünnt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat wird im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in 15 ml Methanol gelöst, mit zwei Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt und 48-72 h stehen gelassen. Nach Einengen i. Vak wird der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 13:

Umsetzung von Aminobenzimidazolen mit Alkyl- und Arylsulfonsäurehalogeniden

- 47 μmol Aminobenzimidazolderivat werden in 0.5 ml Dichlormethan gelöst, mit 51 μmol Triethylamin und 51 μmol Alkyl- oder Arylsulfonsäurehalogenid versetzt und die Reaktionsmischung für 2-15 h gerührt. Zur Aufarbeitung gibt man ges. Natriumhydrogencarbonatlösung zu, extrahiert dreimal mit Dichlormethan, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird durch Kristallisation oder durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 14:

Kupfervermittelte O- oder N-Arylierung von Benzimidazolen

- 5 mmol eines N-unsubstituierten Benzimidazolderivats oder eines N-arylsubstituierten Hydroxybenzimidazolderivats werden in 20 ml Dichlormethan gelöst. Man gibt 10 mmol einer Arylboronsäure, 5 mmol wasserfreies Kupfer(II)acetat, 10 mmol Pyridin oder Triethylamin und ca. 2.5 g Molekularsieb (4) zu, rührt für 48-72 h unter Feuchtigkeitsausschluß, setzt dann Kieselgel zu, engt im Vakuum zur Trockene ein und

- 5 reinigt das zurückbleibende Pulver durch Chromatographie an Kieselgel. Regioisomere N-Arylierungsprodukte werden falls erforderlich mittels HPLC getrennt.

5 Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel 1

[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]essigsäureisopropylester

wurde durch Umsetzung von 1,2-Diphenyl-6-hydroxy-1*H*-benzimidazol (Benincori, T.;

10 Sannicolo, F.; J.Heterocycl.Chem.; 25; 1988; 1029-1033) mit Bromessigsäureisopropylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

Fp. 137-138°C

Beispiel 2

[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]ethan-1-ol

wurde durch Umsetzung von [(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]essigsäuremethylester (DE 4330959) gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 11 erhalten.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 3.72 ppm t (J = 7.5 Hz, 2H); 4.02 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.72 d (J = 2 Hz, 1H); 7.10 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.38-7.68 m (10H); 7.76 d (J = 8 Hz, 1H).

20

Beispiel 3

3-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]propan-1-ol

0.5 g 1,2-Diphenyl-6-hydroxy-1*H*-benzimidazol wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 mit 3-(Brompropoxy)-*tert*-butyldimethylsilan umgesetzt. Nach

25 Chromatographie an Kieselgel nahm man in 2.5 ml Methanol auf, setzte 0.4 ml konz.

Salzsäure zu und ließ für 2 h bei 20°C rühren. Man goß auf ges. wäßrige

Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahierte dreimal mit Ethylacetat, wusch die vereinigten Extrakte mit ges. wäßriger Natriumchloridlösung, trocknete über Natriumsulfat und engte im Vakuum ein.

30 Fp. 191-193°C

Beispiel 4

3-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]propansäure

100 mg 3-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]propan-1-ol wurden in 2.5 ml Aceton

35 vorgelegt und bei -15°C mit 0.15 ml einer Lösung von Jones-Reagenz (hergestellt aus 0.27 g Chrom(VI)oxid, 1 ml Wasser und 0.23 ml konz. Schwefelsäure) versetzt. Nach 3.5 h Rühren bei -15°C wurde durch Zusatz von Isopropanol gequenchet. Man verdünnte mit Wasser, extrahierte dreimal mit Dichlormethan, trocknete die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und engte im Vakuum ein. Der Rückstand wurde durch

40 Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

- 5 ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2.60 ppm t (J = 7.5 Hz, 2H); 4.15 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.64 d (J = 2 Hz, 1H); 6.95 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.30-7.61 m (10H); 7.69 d (J = 8 Hz, 1H).

Beispiel 5

3-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]propansäuremethylester

- 10 45 mg 3-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]propansäure wurden in 0.5 ml *N,N*-Dimethylformamid gelöst und mit 41 mg Caesiumcarbonat und 10 µl Methyljodid versetzt. Man ließ 2 d rühren, verdünnte mit Dichlormethan, filtrierte, engte das Filtrat im Vakuum ein und chromatographierte den Rückstand an Kieselgel.
Fp. 120-121°C

15

Beispiel 6

2-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]propansäuremethylester

- wurde durch Umsetzung von 1,2-Diphenyl-6-hydroxy-1*H*-benzimidazol mit 2-Brompropansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.
20 Fp. 132-135°C

Beispiel 7

4-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]butansäureisopropylester

- wurde durch Umsetzung von 1,2-Diphenyl-6-hydroxy-1*H*-benzimidazol mit 4-Brombutansäureisopropylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.
25 Fp. 89-91°C

Beispiel 8

4-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]butan-1-ol

- 30 wurde durch Umsetzung von 4-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]butansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 11 erhalten.
Fp. 159-160°C

Beispiel 9

Essigsäure-[4-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]but-1-yl]ester

- 35 50 mg 4-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]butan-1-ol wurden in 1 ml Dichlormethan gelöst, mit 0.34 ml Pyridin und 20 µl Acetylchlorid versetzt und 15 h gerührt. Man versetzte mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung, verdünnte mit Wasser, extrahierte zweimal mit Dichlormethan, wusch die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchloridlösung,
40 trocknete über Natriumsulfat und engte im Vakuum ein. Der Rückstand wurde mittels Dickschichtchromatographie gereinigt.

5 Fp. 68-69°C

Beispiel 10

Pivalinsäure-[4-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]but-1-yl]-ester

10 wurde analog zu der in Beispiel 9 angegebenen Vorschrift aus 50 mg 4-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]butan-1-ol, 0.34 ml Pyridin und 22 µl Trimethylelessigsäurechlorid dargestellt.
Fp. 104-106°C

Beispiel 11

4-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]butyl-*N*-methylcarbamate

15 100 mg 4-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]butan-1-ol wurden in 4 ml Dichlormethan gelöst, mit 0.1 ml Triethylamin und 20 mg Methylisocyanat versetzt und 15 h gerührt. Man gab weitere 0.1 ml Triethylamin und 20 mg Methylisocyanat zu, ließ für 20 h
20 rühren und engte dann im Vakuum ein. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an Kieselgel gereinigt.
Fp. 124-126°C

Beispiel 12

5-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]pentansäureisopropylester

25 wurde durch Umsetzung von 1,2-Diphenyl-6-hydroxy-1*H*-benzimidazol mit 5-Brom-pentansäureisopropylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.
Fp. 91-92°C

Beispiel 13

6-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäuremethylester

30 wurde durch Umsetzung von 1,2-Diphenyl-6-hydroxy-1*H*-benzimidazol mit 6-Brom-hexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.44-1.56 m (2H); 1.64-1.85 m (4H); 2.33 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.66 s (3H); 3.93 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.70 d (J = 2 Hz, 1H); 6.96 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.22-7.38 m (5H); 7.43-7.58 m (5H); 7.76 d (J = 8 Hz, 1H).

Beispiel 14

6-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäureisopropylester

40 wurde durch Umsetzung von 1,2-Diphenyl-6-hydroxy-1*H*-benzimidazol mit 6-Brom-hexansäureisopropylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.22 ppm d (J = 7.5 Hz, 6H); 1.43-1.56 m (2H); 1.62-1.87 m (4H); 2.30 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.93 t (J = 7.5 Hz, 2H); 5.01 sp (J = 7.5 Hz, 1H); 6.69 d (J = 2 Hz, 1H); 6.96 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.25-7.38 m (5H); 7.43-7.55 m (5H); 7.75 d (J = 8 Hz, 1H).

Beispiel 15

10 6-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäure

wurde durch Umsetzung von 6-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 erhalten.

- $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 1.35-1.49 ppm m (2H); 1.50-1.63 m (2H); 1.65-1.77 m (2H); 2.23 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.92 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.62 d (J = 2 Hz, 1H); 6.95 dd (J = 10, 2 Hz, 1H);
15 7.30-7.62 m (10H); 7.68 d (J = 10 Hz, 1H).

Beispiel 16

6-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexan-1-ol

- wurde durch Umsetzung von 6-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 11 erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.35-1.85 ppm m (8H); 3.67 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.98 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.70 d (J = 2 Hz, 1H); 6.98 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.24-7.38 m (5H); 7.45-7.58 m (5H); 7.75 d (J = 8 Hz, 1H).

25 Beispiel 17

6-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexanamid

a) 6-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexannitril

wurde durch Umsetzung von 1,2-Diphenyl-6-hydroxy-1*H*-benzimidazol mit 6-Bromhexannitril gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

- 30 Fp. 108-112°C

6-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexanamid

Zu einer Lösung aus 50 mg 6-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexannitril in 1 ml Methanol gab man 18 mg Kaliumcarbonat und 40 μl 30%ige Wasserstoffsuperoxidlösung und ließ für 24 h rühren. Man rührte dann eiskalte wässrige Natriumthiosulfatlösung ein und extrahierte dreimal mit Ethylacetat. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde im Vakuum eingengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert.

- 35 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.48-1.60 ppm m (2H); 1.65-1.87 m (4H); 2.25 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.94 t (J = 7.5 Hz, 2H); 5.30-5.53 breit (2H); 6.68 d (J = 2 Hz, 1H); 6.95 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.23-7.38 m (5H); 7.42-7.58 m (5H); 7.75 d (J = 8 Hz, 1H).

40

Beispiel 18

5 ***N*-Methoxy-6-[(1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäureamid**

100 mg 6-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäure wurden in 2 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 39 mg Carbonyldiimidazol versetzt, für 30 min bei 20°C gerührt und dann für 30 min zum Rückfluß erhitzt. Bei 20°C gab man dann 21 mg *O*-Methylhydroxylaminhydrochlorid zu und ließ für 18 h rühren. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat verdünnt und mit 2 N wäßriger Salzsäure und ges. Kaliumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Nach Trocknung über Natriumsulfat wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert.
Fp. 144-145°C

15 **Beispiel 19**

N-(Phenylmethoxy)-6-[(1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäureamid wurde durch Umsetzung von 6-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäure mit *O*-Benzylhydroxylaminhydrochlorid gemäß der in Beispiel 18 angegebenen Arbeitsvorschrift erhalten.

20 Fp. 144°C

Beispiel 20

N-Hydroxy-6-[(1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäureamid

23 mg *N*-(Phenylmethoxy)-6-[(1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäureamid

25 wurden in 4 ml Ethanol gelöst, mit 15 mg Palladium auf Kohle (10%) versetzt und unter einer Wasserstoffatmosphäre für 3 h gerührt. Nach Abtrennung vom Katalysator wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand aus Diethylether kristallisiert.

Fp. 83-85°C

30 **Beispiel 21**

7-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]heptansäuremethylester

wurde durch Umsetzung von 1,2-Diphenyl-6-hydroxy-1*H*-benzimidazol mit 7-Bromheptansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

Fp. 77-80°C

35

Beispiel 22

7-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]heptansäure

wurde durch Umsetzung von 7-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]heptansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 erhalten.

40 Fp. 142-145°C

5 Beispiel 23**7-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]heptansäureisopropylester**

wurde durch Umsetzung von 7-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]heptansäure mit Isopropanol gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 10 erhalten.

Fp. 98-100°C

10

Beispiel 24**6-[[1-(3-Nitrophenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester**

wurde durch Umsetzung von 6-Hydroxy-1-(3-nitrophenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol (DE 4330959) mit 6-Bromhexansäureisopropylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

15

Fp. 111-113°C

Beispiel 25**6-[[2-Phenyl-1-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester**

20

a) (5-Methoxy-2-nitrophenyl)[(3-trifluormethyl)phenyl]amin

2 g 3-Fluor-4-nitroanisol und 16 ml 3-(Trifluormethyl)anilin wurden für 72 h bei 140°C gerührt. Der Ansatz wurde anschließend mit Ethylacetat verdünnt, zehnmal mit 4 N wässriger Salzsäure und einmal mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert.

25

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.78 ppm s (3H); 6.42 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 6.60 d (J = 2 Hz, 1H); 7.45-7.60 m (4H); 8.22 d (J = 8 Hz, 1H); 9.78 s (breit)(1H).

b) 6-Methoxy-2-phenyl-1-[(3-trifluormethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol

30

wurde durch Hydrierung von (5-Methoxy-2-nitrophenyl)[(3-trifluormethyl)phenyl]amin gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 und anschließende Cyclisierung mit Triethylorthobenzoat gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 erhalten.

Fp. 135-137°C

c) 6-Hydroxy-2-phenyl-1-[(3-trifluormethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol

35

wurde durch Umsetzung von 6-Methoxy-2-phenyl-1-[(3-trifluormethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6 erhalten.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 6.56 ppm d (J = 2 Hz, 1H); 6.82 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.32-7.50 m (5H); 7.60 d (J = 8 Hz, 1H); 7.70-7.95 m (4H); 9.48 s (breit)(1H).

6-[[2-Phenyl-1-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

40

- 5 wurde durch Umsetzung von 6-Hydroxy-2-phenyl-1-[(3-trifluormethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol mit 6-Bromhexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.
Fp. 106-108°C

10 **Beispiel 26**

6-[[2-Phenyl-1-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure-isopropylester

wurde durch Umsetzung von 6-Hydroxy-2-phenyl-1-[(3-trifluormethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol mit 6-Bromhexansäureisopropylester gemäß der allgemeinen

- 15 Arbeitsvorschrift 8 erhalten.
Fp. 113-115°C



Beispiel 27

6-[[2-Phenyl-1-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure wurde

- 20 durch Umsetzung von 6-[[2-Phenyl-1-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 erhalten.
Fp. 156-158°C

Beispiel 28

- 25 **6-[[2-Phenyl-1-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexan-1-ol**
wurde durch Umsetzung von 6-[[2-Phenyl-1-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 11 erhalten.
Fp. 143-145°C



Beispiel 29

6-[[1-(3-Cyanophenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

a) 3-(5-Methoxy-2-nitrophenyl)aminobenzonitril

2 g 3-Fluor-4-nitroanisol und 15 ml 3-Aminobenzonitril wurden für 65 h bei 140°C gerührt.

Der Ansatz wurde anschließend mit Ethylacetat verdünnt, dreimal mit Wasser und einmal

- 35 mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert.
Fp. 157-158°C

b) 6-Methoxy-1-(3-cyanophenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol

wurde durch Hydrierung von 3-(5-Methoxy-2-nitrophenyl)aminobenzonitril gemäß der

- 40 allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 und anschließende Cyclisierung mit Triethylorthobenzoat gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 erhalten. Bei der Cyclisierung wurde

- 5 abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift Tetrahydrofuran als Lösungsmittel verwendet.

Fp. 185-191°C (Zers.)

c) 6-Hydroxy-1-(3-cyanophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol

- 10 wurde durch Umsetzung von 6-Methoxy-1-(3-cyanophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 7 erhalten.

Fp. 216-218°C

6-[[1-(3-Cyanophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

- wurde durch Umsetzung von 6-Hydroxy-1-(3-cyanophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol mit 6-Bromhexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

- 15 Fp. 115-118°C

Beispiel 30

- **6-[[1-(3-Cyanophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester**
wurde durch Umsetzung von 6-Hydroxy-1-(3-cyanophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol mit

- 20 6-Bromhexansäureisopropylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

Fp. 101-102°C

Beispiel 31

6-[[1-(3-Cyanophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure

- 25 wurde durch Umsetzung von 6-[[1-(3-Cyanophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 erhalten.

Fp. 99-101°C

Beispiel 32

- 30 ● **6-[[1-(4-Cyanophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester**

a) 4-(5-Methoxy-2-nitrophenyl)aminobenzonitril

- 2 g 3-Fluor-4-nitroanisol und 15 ml 4-Aminobenzonitril wurden für 22 h bei 140°C gerührt. Der Ansatz wurde anschließend mit Ethylacetat verdünnt, dreimal mit 2 N wäßriger Salzsäure, dreimal mit Wasser und einmal mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über
35 Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.70 ppm s (3H); 6.38 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 6.68 d (J = 2 Hz, 1H); 7.27 d (J = 8 Hz, 2H); 7.54 d (J = 8 Hz, 2H); 8.08 d (J = 8 Hz, 1H); 9.60 s (breit)(1H).

b) 6-Methoxy-1-(4-cyanophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol

- 40 wurde durch Hydrierung von 4-(5-Methoxy-2-nitrophenyl)aminobenzonitril gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 und anschließende Cyclisierung mit Triethylorthobenzoat

- 5 gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 erhalten. Bei der Cyclisierung wurde abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift Tetrahydrofuran als Lösungsmittel verwendet.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 3.82 ppm s (3H); 6.72 d (J = 2 Hz, 1H); 7.00 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.30-7.49 m (7H); 7.78 d (J = 8 Hz, 1H); 7.81 d (J = 8 Hz, 2H).

10 **c) 6-Hydroxy-1-(4-cyanophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol**

wurde durch Umsetzung von 6-Methoxy-1-(4-cyanophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 7 erhalten.

Fp. 266-268°C

6-[[1-(4-Cyanophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

- 15 wurde durch Umsetzung von 6-Hydroxy-1-(4-cyanophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol mit 6-Bromhexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

Fp. 145-148°C

Beispiel 33

20 **6-[[1-(4-Cyanophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester**

wurde durch Umsetzung von 6-Hydroxy-1-(4-cyanophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol mit 6-Bromhexansäureisopropylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

Fp. 102-103°C

25 **Beispiel 34**

6-[[1-(3-Chlorphenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

a) 1-(3-Chlorphenyl)-6-methoxy-2-phenyl-1H-benzimidazol

wurde durch Reduktion von (3-Chlorphenyl)-(5-methoxy-2-nitrophenyl)amin (Belton, Mc Inerney; Proc.R.Ir.Acad.Sect.B; 69; 1970; 21,27) gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 und anschließende Cyclisierung mit Triethylorthobenzoat gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 erhalten.

Fp. 140-143°C

b) 1-(3-Chlorphenyl)-6-hydroxy-2-phenyl-1H-benzimidazol

wurde durch Umsetzung von 6-Methoxy-1-(3-chlorphenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol

- 35 gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6 erhalten.

Fp. 210-214°C

6-[[1-(3-Chlorphenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

wurde durch Umsetzung von 1-(3-Chlorphenyl)-6-hydroxy-2-phenyl-1H-benzimidazol mit 6-Bromhexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

- 40 Fp. 101-105°C

5 Beispiel 35**6-[[1-(3-Chlorphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester**

wurde durch Umsetzung von 1-(3-Chlorphenyl)-6-hydroxy-2-phenyl-1*H*-benzimidazol mit 6-Bromhexansäureisopropylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

Fp. 107-112°C

10

Beispiel 36 ZK 225832**6-[[1-(3-Chlorphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure**

wurde durch Umsetzung von 6-[[1-(3-Chlorphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 erhalten.

15 ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.36-1.78 ppm m (6H); 2.24 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.96 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.68 d (J = 2 Hz, 1H); 6.97 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.32-7.65 m (9H); 7.69 d (J = 8 Hz, 1H).

Beispiel 37**20 6-[[1-(3-Chlorphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexan-1-ol**

wurde durch Umsetzung von 6-[[1-(3-Chlorphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 11 erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.38-1.88 ppm m (8H); 3.67 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.96 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.70 d (J = 2 Hz, 1H); 6.97 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.18 ddd (J = 8, 2, 2 Hz, 1H); 7.25-7.55 m (8H); 7.76 d (J = 8 Hz, 1H).

25

Beispiel 38**6-[[1-(4-Chlorphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester****a) 1-(4-Chlorphenyl)-6-methoxy-2-phenyl-1*H*-benzimidazol**

30 wurde durch Reduktion von (4-Chlorphenyl)-(5-methoxy-2-nitrophenyl)amin (Kottenhahn et al.; J.Org.Chem.; 28; 1963; 3114,3118) gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 und anschließende Cyclisierung mit Triethylorthobenzoat gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.82 ppm s (3H); 6.67 d (J = 2 Hz, 1H); 6.97 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.22-7.40 m (5H); 7.46-7.55 m (4H); 7.77 d (J = 8 Hz, 1H).

35

b) 1-(4-Chlorphenyl)-6-hydroxy-2-phenyl-1*H*-benzimidazol

wurde durch Umsetzung von 6-Methoxy-1-(4-chlorphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6 erhalten.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 6.60 ppm d (J = 2 Hz, 1H); 6.87 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.40-7.56 m (7H); 7.64 d (J = 8 Hz, 1H); 7.70 d (J = 8 Hz, 2H); 9.50 s (breit)(1H).

40

6-[[1-(4-Chlorphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

- 5 wurde durch Umsetzung von 1-(4-Chlorphenyl)-6-hydroxy-2-phenyl-1*H*-benzimidazol mit 6-Bromhexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.
Fp. 100-104°C

Beispiel 39

- 10 **6-[[1-(4-Chlorphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester**
wurde durch Umsetzung von 1-(4-Chlorphenyl)-6-hydroxy-2-phenyl-1*H*-benzimidazol mit 6-Bromhexansäureisopropylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.
Fp. 83-88°C

15 Beispiel 40

6-[[1-(4-Chlorphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure

wurde durch Umsetzung von 6-[[1-(4-Chlorphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 erhalten.

- 1H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.35-1.78 ppm m (6H); 2.25 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.94 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.68 d (J = 2 Hz, 1H); 6.95 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.33-7.54 m (7H); 7.63 d (J = 8 Hz, 2H); 7.69 d (J = 8 Hz, 1H).

Beispiel 41

6-[[1-(4-Chlorphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexan-1-ol

- 25 wurde durch Umsetzung von 6-[[1-(4-Chlorphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 11 erhalten.
Fp. 115-120°C

Beispiel 42

6-[[1-(2-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

a) 5-Chlor-2-nitrophenyl-*o*-tolylamin

Zu einer Lösung aus 10 g 1-Chlor-3,4-dinitrobenzol in 50 ml Ethanol gab man 81 ml *o*-Toluidin und erhitzte für 72 h zum Rückfluß. Man engte im Vakuum ein und nahm den Rückstand in Ethylacetat und 2 N wäßriger Salzsäure auf. Die organische Phase wurde noch dreimal mit 2 N wäßriger Salzsäure extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man reinigte den Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel.

1H-NMR (CDCl₃): δ = 2.28 ppm s (3H); 6.70 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 6.80 d (J = 2 Hz, 1H); 7.22-7.40 m (4H); 8.18 d (J = 10 Hz, 1H); 9.40 s (breit)(1H).

b) 5-Methoxy-2-nitrophenyl-*o*-tolylamin

- 5 Zu einer Lösung aus 1 g Natrium in 20 ml Methanol gab man 1 g 5-Chlor-2-nitrophenyl-*o*-tolylamin und erhitzte für 72 h zum Rückfluß. Anschließend wird auf 0°C abgekühlt und das kristalline Produkt abgesaugt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.30 ppm s (3H); 3.72 s (3H); 6.19 d (J = 2 Hz, 1H); 6.32 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7.20-7.40 m (4H); 8.20 d (J = 10 Hz, 1H); 9.62 s (breit)(1H).

10 **c) 6-Methoxy-1-(2-methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol**

wurde durch Umsetzung von 5-Methoxy-2-nitrophenyl-*o*-tolylamin gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 und anschließende Cyclisierung mit Triethylorthobenzoat gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.93 ppm s (3H); 3.78 s (3H); 6.42 d (J = 2 Hz, 1H); 6.97 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.22-7.48 m (7H); 7.57 dd (J = 8, 1 Hz, 2H); 7.78 d (J = 8 Hz, 1H).

15 Hz, 1H); 7.22-7.48 m (7H); 7.57 dd (J = 8, 1 Hz, 2H); 7.78 d (J = 8 Hz, 1H).

6-[[1-(2-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

6-Methoxy-1-(2-methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde mit 6-Bromhexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 umgesetzt.

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.43-1.58 ppm m (2H); 1.62-1.84 m (4H); 1.93 s (3H); 2.34 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.68 s (3H); 3.90 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.42 d (J = 2 Hz, 1H); 6.96 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.22-7.48 m (7H); 7.56 dd (J = 8, 1.5 Hz, 2H); 7.76 d (J = 8 Hz, 1H).

Beispiel 43

25 **6-[[1-(2-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure**

wurde durch Umsetzung 6-[[1-(2-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 erhalten.

Fp. 198-200°C

30 **Beispiel 44**

6-[[1-(3-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

a) 5-Chlor-2-nitrophenyl-*m*-tolylamin

Zu einer Lösung aus 50 g 1-Chlor-3,4-dinitrobenzol in 250 ml Ethanol gab man 81 ml *m*-Toluidin und ließ die Lösung für 72 h stehen. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das

- 35 Kristallisat mit kaltem Ethanol und 2 N wäßriger Salzsäure gewaschen. Man reinigte durch Chromatographie an Kieselgel.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.40 ppm s (3H); 6.72 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7.04-7.13 m (3H); 7.14 d (J = 2 Hz, 1H); 7.32 t (J = 10 Hz, 1H); 8.18 d (J = 10 Hz, 1H); 9.52 s (breit)(1H).

b) 5-Methoxy-2-nitrophenyl-*m*-tolylamin

- 5 Zu einer Lösung aus 9 g Natrium in 670 ml Methanol gab man 39 g 5-Chlor-2-nitrophenyl-*m*-tolylamin und erhitze für 72 h zum Rückfluß. Anschließend wird auf 0°C abgekühlt und das kristalline Produkt abgesaugt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.40 ppm s (3H); 3.73 s (3H); 6.33 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 6.58 d (J = 2 Hz, 1H); 7.03-7.15 m (3H); 7.31 t (J = 10 Hz, 1H); 8.19 d (J = 10 Hz, 1H); 9.72 s (breit)(1H).

10 **c) 6-Methoxy-1-(3-methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol**

wurde durch Umsetzung von 5-Methoxy-2-nitrophenyl-*m*-tolylamin gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 und anschließende Cyclisierung mit Triethylorthobenzoat gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 erhalten.

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.42 ppm s (3H); 3.81 s (3H); 6.69 d (J = 2 Hz, 1H); 7.03 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.10-7.18 m (2H); 7.30-7.48 m (5H); 7.62 dd (J = 8, 1 Hz, 2H); 7.89 d (J = 8 Hz, 1H).

d) 6-Hydroxy-1-(3-methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol

wurde durch Umsetzung von 6-Methoxy-1-(3-methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6 erhalten.

- 20 ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2.34 ppm s (3H); 6.52 d (J = 2 Hz, 1H); 6.80 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.15 d (J = 8 Hz, 1H); 7.28 s (breit)(1H); 7.32-7.55 m (7H); 7.59 d (J = 8 Hz, 1H); 9.37 s (breit)(1H).

6-[[1-(3-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

- 25 wurde durch Umsetzung von 6-Hydroxy-1-(3-methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol mit 6-Bromhexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.44-1.58 ppm m (2H); 1.64-1.85 m (4H); 2.35 t (J = 7.5 Hz, 2H); 2.40 s (3H); 3.68 s (3H); 3.95 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.70 d (J = 2 Hz, 1H); 6.96 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.10 d (J = 8 Hz, 1H); 7.16 s (breit)(2H); 7.25-7.43 m (4H); 7.55 dd (J = 8, 1 Hz, 2H); 7.77 d (J = 8 Hz, 1H).

Beispiel 45

6-[[1-(3-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester

wurde durch Umsetzung von 6-Hydroxy-1-(3-methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol mit 6-Bromhexansäureisopropylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

- 35 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.22 ppm d (J = 8 Hz, 6H); 1.44-1.56 m (2H, CH₂); 1.64-1.84 m (4H, CH₂); 2.30 t (J = 7.5 Hz, 2H); 2.41 s (3H); 3.95 t (J = 7.5 Hz, 2H); 5.00 sp (J = 8 Hz, 1H); 6.68 d (J = 2 Hz, 1H); 6.96 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.10 d (J = 8 Hz, 1H); 7.14 s (breit)(1H); 7.25-7.41 m (4H); 7.54 dd (J = 8, 1 Hz, 2H); 7.75 d (J = 8 Hz, 1H).

40 **Beispiel 46**

6-[[1-(3-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure

- 5 wurde durch Umsetzung von 6-[[1-(3-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 erhalten.
- ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.38-1.80 ppm m (6H); 2.23 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.84-3.93 m (2H); 6.60 d (J = 2 Hz, 1H); 6.87 d (breit)(J = 8 Hz, 1H); 7.15 d (J = 8 Hz, 2H); 7.20-7.32 m (4H); 7.42-7.50 m (2H); 7.59 d (J = 8 Hz, 1H); 7.77 d (J = 8 Hz, 1H).

10

Beispiel 47**6-[[1-(3-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexan-1-ol**

wurde durch Umsetzung von 6-[[1-(3-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 11 erhalten.

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.40-1.85 m (8H); 2.40 s (3H); 3.68 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.96 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.69 d (J = 1.5 Hz, 1H); 6.96 dd (J = 8, 1.5 Hz, 1H); 7.10 d (J = 8 Hz, 1H); 7.13 s (breit)(1H); 7.25-7.42 m (5H); 7.54 dd (J = 8, 1 Hz, 2H); 7.76 d (J = 8 Hz, 1H).

Beispiel 48

- 20 **6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester**

a) 5-Chlor-2-nitrophenyl-*p*-tolylamin

wurde analog zu 5-Chlor-2-nitrophenyl-*m*-tolylamin aus 1-Chlor-3,4-dinitrobenzol und *p*-Toluidin hergestellt. Man reinigte durch Kristallisation.

- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.40 ppm s (3H); 6.70 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7.08 d (J = 2 Hz, 1H); 7.16 d (J = 10 Hz, 2H); 7.28 d (J = 10 Hz, 2H); 8.18 d (J = 10 Hz, 1H); 9.50 s (breit)(1H).

b) 5-Methoxy-2-nitrophenyl-*p*-tolylamin

wurde analog zu 5-Methoxy-2-nitrophenyl-*m*-tolylamin aus 5-Chlor-2-nitrophenyl)-*p*-tolylamin und Natriummethanolat hergestellt.

- 30 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.39 ppm s (3H); 3.72 s (3H); 6.31 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 6.50 d (J = 2 Hz, 1H); 7.19 d (J = 10 Hz, 2H); 7.25 d (J = 10 Hz, 2H); 8.19 d (J = 10 Hz, 1H); 9.70 s (breit)(1H).

c) 6-Methoxy-1-(4-methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol

wurde durch Umsetzung von 5-Methoxy-2-nitrophenyl-*p*-tolylamin gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 und anschließende Cyclisierung mit Triethylorthobenzoat gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 erhalten.

- 35 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.49 ppm s (3H); 3.80 s (3H); 6.69 d (J = 2 Hz, 1H); 6.97 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.20 d (breit)(J = 8 Hz, 2H); 7.25-7.36 m (5H); 7.53 dd (J = 8, 1 Hz, 2H); 7.76 d (J = 8 Hz, 1H).

d) 6-Hydroxy-1-(4-methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol

- 40 wurde durch Umsetzung von 6-Methoxy-1-(4-methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6 erhalten.

- 5 ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2.40 ppm s (3H); 6.50 d (J = 2 Hz, 1H); 6.80 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.28 d (J = 8 Hz, 2H); 7.32-7.43 m (5H); 7.46-7.52 m (2H); 7.56 d (J = 8 Hz, 1H); 9.28 s (breit)(1H).

6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

- wurde durch Umsetzung von 6-Hydroxy-1-(4-methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol mit
10 6-Bromhexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.44-1.58 ppm m (2H); 1.62-1.86 m (4H); 2.34 t (J = 7.5 Hz, 2H); 2.48 s (3H); 3.68 s (3H); 3.94 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.69 d (J = 2 Hz, 1H); 6.96 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.19 d (J = 8 Hz, 2H); 7.28-7.38 m (5H); 7.55 dd (J = 8, 1 Hz, 2H); 7.75 d (J = 8 Hz, 1H).

15 **Beispiel 49**

6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester

wurde durch Umsetzung von 6-Hydroxy-1-(4-methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol mit 6-Bromhexansäureisopropylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.22 ppm d (J = 7.5 Hz, 6H); 1.44-1.56 m (2H); 1.62-1.85 m (4H);
20 2.30 t (J = 7.5 Hz, 2H); 2.47 s (3H); 3.93 t (J = 7.5 Hz, 2H); 5.01 sp (J = 7.5 Hz, 1H); 6.68 d (J = 2 Hz, 1H); 6.96 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.20 d (J = 8 Hz, 2H); 7.26-7.36 m (5H); 7.55 dd (J = 8, 1 Hz, 2H); 7.75 d (J = 8 Hz, 1H).

Beispiel 50

25 **6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure**

wurde durch Umsetzung von 6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 erhalten.

Fp. 186-190°C

30 **Beispiel 51**

6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexan-1-ol

wurde durch Umsetzung von 6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 11 erhalten.

- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.38-1.80 m (8H); 2.47 s (3H); 3.65 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.93 t (J = 7.5
35 Hz, 2H); 6.68 d (J = 2 Hz, 1H); 6.97 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.18 d (J = 8 Hz, 2H); 7.24-7.37 m (5H); 7.54 dd (J = 8, 1 Hz, 2H); 7.75 d (J = 8 Hz, 1H).

Beispiel 52

6-[[1-(3,4-Dimethylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

- 40 a) 3-(3,4-Dimethylphenyl)amino-4-nitrophenol

- 5 3 g 3-Fluor-4-nitrophenol und 6.9 g 3,4-Dimethylanilin wurden vermisch und für 2 h bei 150°C gerührt. Nach dem Erkalten wurde in Dichlormethan gelöst und sechsmal mit 1 N wäßriger Salzsäure extrahiert. Die organische Phase wurde verworfen, und die vereinigten wäßrigen Phasen wurden dreimal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert.

¹H-NMR (CDCl₃/D₆-DMSO): δ = 2.18 ppm s (6H); 6.13 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 6.36 d (J = 2 Hz, 1H); 6.90-7.00 m (2H); 7.09 d (J = 8 Hz, 1H); 7.93 d (J = 8 Hz, 1H); 9.50 s (breit)(1H); 10.19 s (breit)(1H).

b) 6-[3-(3,4-Dimethylphenyl)amino-4-nitrophenyl]oxyhexansäuremethylester

- 15 wurde durch Umsetzung von 3-(3,4-Dimethylphenyl)amino-4-nitrophenol mit 6-Bromhexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.38-1.52 ppm m (2H); 1.59-1.80 m (4H); 2.30 s (6H); 2.33 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.68 s (3H); 3.87 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.28 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 6.48 d (J = 2 Hz, 1H); 7.04 d (J = 8 Hz, 1H); 7.06 s (breit)(1H); 7.18 d (J = 8 Hz, 1H); 8.17 d (J = 8 Hz, 1H); 9.71 s (breit) (, 1H).

6-[[1-(3,4-Dimethylphenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

wurde durch Umsetzung von 6-[3-(3,4-Dimethylphenyl)amino-4-nitrophenyl]oxyhexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 und anschließende Cyclisierung mit Triethylorthobenzoat gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 erhalten.

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.44-1.56 ppm m (2H); 1.62-1.84 m (4H); 2.30 s (3H); 2.33 t (J = 7.5 Hz, 2H); 2.34 s (3H); 3.68 s (3H); 3.93 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.67 d (J = 2 Hz, 1H); 6.94 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.03 dd (J = 8, 1.5 Hz, 1H); 7.09 s (breit)(1H); 7.22-7.35 m (4H); 7.57 dd (J = 8, 1.5 Hz, 2H); 7.76 d (J = 8 Hz, 1H).

Beispiel 53

6-[[1-(3,4-Dimethylphenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure

wurde durch Umsetzung von 6-[[1-(3,4-Dimethylphenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]-oxy]hexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 erhalten.

Fp. 158-161°C

35

Beispiel 54

6-[[1-(3,5-Dimethylphenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
a) 3-(3,5-Dimethylphenyl)amino-4-nitrophenol

- 5.4 g 3-Fluor-4-nitrophenol und 4.3 ml 3,5-Dimethylanilin wurden vermisch und für 6 h bei 120°C gerührt. Nach dem Erkalten wurde in Ethylacetat und Wasser aufgenommen und dreimal mit 1 N wäßriger Salzsäure extrahiert. Die vereinigten wäßrigen Phasen wurden

5 dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und der Rückstand kristallisiert.
 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 2.30 ppm s (6H); 6.28 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 6.49 d (J = 2 Hz, 1H); 6.52 d (J = 2 Hz, 1H); 6.90 s (breit)(1H); 6.98 s (breit)(2H); 8.04 d (J = 8 Hz, 1H); 9.51 s (breit) (1H).

10 **b) 6-[3-(3,5-Dimethylphenyl)amino-4-nitrophenyl]oxyhexansäuremethylester**

wurde durch Umsetzung von 3-(3,5-Dimethylphenyl)amino-4-nitrophenol mit 6-Bromhexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.40-1.52 ppm m (2H); 1.60-1.80 m (4H); 2.30 t (J = 7.5 Hz, 2H) 2.32 s (6H); 3.68 s (3H); 3.88 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.30 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 6.52 d (J = 2 Hz, 1H); 6.88 s (breit)(1H); 6.91 s (breit)(2H); 8.17 d (J = 8 Hz, 1H); 9.69 s (breit) (1H).

15 **6-[3-(3,5-Dimethylphenyl)amino-4-nitrophenyl]oxyhexansäuremethylester**

wurde durch Umsetzung von 6-[3-(3,5-Dimethylphenyl)amino-4-nitrophenyl]oxyhexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 und anschließende Cyclisierung mit Triethylorthobenzoat gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 erhalten.

20 Fp. 124-126°C

Beispiel 55

6-[[1-(3,5-Dimethylphenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure

wurde durch Umsetzung von 6-[3-(3,5-Dimethylphenyl)amino-4-nitrophenyl]oxyhexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 9.

25 Fp. 162-164°C

Beispiel 56

6-[[1-(3,5-Dimethylphenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure-

30 **isopropylester**

wurde durch Umsetzung von 6-[3-(3,5-Dimethylphenyl)amino-4-nitrophenyl]oxyhexansäure mit Isopropanol gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 10.

Fp. 98-101°C

35 **Beispiel 57**

6-[[1-(3-Methoxyphenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

a) 3-(3-Methoxyphenyl)amino-4-nitrophenol

4 g 3-Fluor-4-nitrophenol und 9.4 g *m*-Anisidin wurden vermischt und für 2.5 h bei 150°C gerührt. Nach dem Erkalten wurde in Dichlormethan gelöst und dreimal mit 1 N wäßriger

40 Salzsäure extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert.

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.83 ppm s (3H); 6.30 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 6.57 d (J = 2 Hz, 1H); 6.70-6.84 m (2H); 6.89 d (breit)(J = 10 Hz, 1H); 7.32 t (J = 10 Hz, 1H); 8.19 d (J = 10 Hz, 1H); 9.68 s (breit)(1H); 9.69 s (breit).

b) 6-[3-(3-Methoxyphenyl)amino-4-nitrophenyl]oxyhexansäuremethylester

wurde durch Umsetzung von 3-(3-Methoxyphenyl)amino-4-nitrophenol mit 6-

- 10 Bromhexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.42-1.58 ppm m (2H); 1.60-1.93 m (4H); 2.34 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.68 s (3H); 3.80 s (3H); 4.03 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.32 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 6.59 d (J = 2 Hz, 1H); 6.68-6.84 m (2H); 6.90 d (breit)(J = 8 Hz, 1H); 7.32 t (J = 8 Hz, 1H); 8.19 d (J = 10 Hz, 1H); 9.70 s (breit)(1H).

- 15 **6-[[1-(3-Methoxyphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester**

wurde durch Umsetzung von 6-[3-(3-Methoxyphenyl)amino-4-nitrophenyl]oxyhexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 und anschließende Cyclisierung mit Triethylorthobenzoat gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 erhalten.

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.44-1.58 ppm m (2H); 1.62-1.86 m (4H); 2.34 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.68 s (3H); 3.78 s (3H); 3.95 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.71 d (J = 1.5 Hz, 1H); 6.83 dd (J = 1.5, 1.5 Hz, 1H); 6.90 dd (J = 8, 1.5 Hz, 1H); 6.94 dd (J = 8, 1.5 Hz, 1H); 7.01 dd (J = 8, 1.5 Hz, 1H); 7.27-7.36 m (3H); 7.40 t (J = 8 Hz, 1H); 7.56 dd (J = 8, 2 Hz, 2H); 7.74 d (J = 8 Hz, 1H).

Beispiel 58

- 25 **6-[[1-(3-Methoxyphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure**

wurde durch Umsetzung von 6-[[1-(3-Methoxyphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 erhalten.

Fp. 149-152°C

30

Beispiel 59

6-[[1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

a) 3-(4-Methoxyphenyl)amino-4-nitrophenol

0.16 g 3-Fluor-4-nitrophenol und 0.37 g *p*-Anisidin wurden vermischt und für 1.5 h bei 150°C gerührt. Nach dem Erkalten wurde in Dichlormethan gelöst, zweimal mit 1 N wäßriger Salzsäure und einmal mit ges. Natriumchloridlösung extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, und im Vakuum eingeeengt.

- 35 ¹H-NMR (CDCl₃/D₆-DMSO): δ = 3.57 ppm s (3H); 6.06 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 6.18 d (J = 2 Hz, 1H); 6.77 d (J = 10 Hz, 2H); 7.03 d (J = 10 Hz, 2H); 7.89 d (J = 10 Hz, 1H); 9.40 s (breit)(1H); 9.80 s (breit).

- 40 **b) 6-[3-(4-Methoxyphenyl)amino-4-nitrophenyl]oxyhexansäuremethylester**

5 wurde durch Umsetzung von 3-(4-Methoxyphenyl)amino-4-nitrophenol mit 6-Bromhexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.38-1.50 ppm m (2H); 1.60-1.80 m (4H); 2.33 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.67 s (3H); 3.85 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.88 s (3H); 6.29 dd (J = 10, 1.5 Hz, 1H); 6.30 d (J = 1.5 Hz, 1H); 6.98 d (J = 10 Hz, 2H); 7.20 d (J = 10 Hz, 2H); 8.18 d (J = 10 Hz, 1H); 9.63 s

10 (breit)(1H).

6-[[1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester wurde durch Umsetzung von 6-[3-(4-Methoxyphenyl)amino-4-nitrophenyl]oxyhexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 und anschließende Cyclisierung mit Triethylorthobenzoat gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 erhalten.

15 Fp. 98-102°C

Beispiel 60

6-[[1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure

wurde durch Umsetzung von 6-[[1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 erhalten.

20 Fp. 160-165°C

Beispiel 61

6-[[1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

25

a) 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)amino-4-nitrophenol

3 g 3-Fluor-4-nitrophenol und 8.8 g 3,4-Dimethoxyanilin wurden vermischt und für 2 h bei 150°C gerührt. Nach dem Erkalten wurde in Dichlormethan gelöst und zweimal mit 1 N wäßriger Salzsäure extrahiert. Die wäßrige Phase wurde zweimal mit Chloroform extrahiert und die vereinigten Chloroformextrakte über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 3.75 ppm s (3H); 3.78 s (3H); 6.25 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 6.35 d (J = 2 Hz, 1H); 6.88 dd (J = 8, 1.5 Hz, 1H); 6.98 d (J = 1.5 Hz, 1H); 7.05 d (J = 8 Hz, 1H); 8.04 d (J = 10 Hz, 1H); 9.52 s (breit)(1H); 10.72 s (breit).

35 **b) 6-[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)amino-4-nitrophenyl]oxyhexansäuremethylester**

wurde durch Umsetzung von 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)amino-4-nitrophenol mit 6-Bromhexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.40-1.52 ppm m (2H); 1.60-1.80 m (4H); 2.32 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.68 s (3H); 3.85 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.88 s (3H); 3.93 s (3H); 6.29 dd (J = 10, 1.5 Hz, 1H); 6.33 d (J = 1.5 Hz, 1H); 6.80 d (J = 1.5 Hz, 1H); 6.87 dd (J = 10, 1.5 Hz, 1H); 6.92 d (J = 10 Hz, 1H); 8.18 d (J = 10 Hz, 1H); 9.68 s (breit)(1H).

40

- 5 **6-[[1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure-methylester**
wurde durch Umsetzung von 6-[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)amino-4-nitrophenyl]oxyhexan-
säuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 und anschließende
Cyclisierung mit Triethylorthobenzoat gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 erhalten.
10 Fp. 116-118°C

Beispiel 62

- 6-[[1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure**
wurde durch Umsetzung von 6-[[1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-
15 yl]oxy]hexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 erhalten.
Fp. 158-161°C

Beispiel 63

- 6-[[1-[3,4-(Methylenedioxy)phenyl]-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure-methylester**
20 **a) 3-(3,4-Methylenedioxyphenyl)amino-4-nitrophenol**
0.86 g 3-Fluor-4-nitrophenol und 2.25 g 3,4-Methylenedioxyanilin wurden vermischt und für 5
h bei 120°C gerührt. Das Rohgemisch wurde an Kieselgel chromatographiert.
¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 6.02 ppm s (2H); 6.25 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 6.33 d (J = 2 Hz, 1H);
25 6.72 dd (J = 8, 1.5 Hz, 1H); 6.87 d (J = 1.5 Hz, 1H); 7.05 d (J = 10 Hz, 1H); 8.18 d (J = 10
Hz, 1H); 9.52 s (breit)(1H).
b) 6-[3-(3,4-Methylenedioxyphenyl)amino-4-nitrophenyl]oxyhexansäuremethylester
wurde durch Umsetzung von 3-(3,4-Methylenedioxyphenyl)amino-4-nitrophenol mit 6-
-Bromhexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.
30 Fp. 108-111°C

- 6-[[1-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure-methylester**
wurde durch Umsetzung von 6-[3-(3,4-Methylenedioxyphenyl)amino-4-nitrophenyl]oxyhexan-
säuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 und anschließende
35 Cyclisierung mit Triethylorthobenzoat gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 erhalten.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.43-1.55 ppm m (2H); 1.65-1.82 m (4H); 2.35 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.68
s (3H); 3.95 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.10 s (2H); 6.65 d (J = 1.5 Hz, 1H); 6.72-6.83 m (2H); 6.90
d (J = 10 Hz, 1H); 6.93 dd (J = 10, 1.5 Hz, 1H); 7.29-7.38 m (3H); 7.52-7.62 m (2H); 7.72 d
(J = 10 Hz, 1H).

40

Beispiel 64

- 5 **6-[[1-[3,4-(Methyendioxy)phenyl]-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure**
wurde durch Umsetzung von 6-[[1-(3,4-Methyendioxyphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 erhalten.
Fp. 130°C

10 **Beispiel 65**

6-[[2-Phenyl-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

a) 3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)amino-4-nitrophenol

- 3.7 g 3-Fluor-4-nitrophenol und 4.76 g 3,4,5-Trimethoxyanilin wurden vermischt und für 10
15 h bei 100°C gerührt. Nach dem Erkalten wurde in Ethylacetat und Wasser aufgenommen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit 1 N wäßriger Salzsäure und einmal mit ges. Natriumchloridlösung extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum weitestgehend eingengt. Das Produkt wurde mit Diisopropylether digeriert.

- 20 ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 3.70 ppm s (3H); 3.80 s (6H); 6.28 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 6.53 d (J = 2 Hz, 1H); 6.70 s (2H); 8.05 d (J = 10 Hz, 1H); 9.50 s (breit)(1H); 10.71 s (breit).

b) 6-[4-Nitro-3-[(3,4,5-Trimethoxyphenyl)amino]phenyl]oxyhexansäuremethylester

wurde durch Umsetzung von 4-Nitro-3-[(3,4,5-Trimethoxyphenyl)amino]phenol mit 6-Bromhexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.40-1.53 ppm m (2H); 1.60-1.82 m (4H); 2.32 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.67 s (3H); 3.85 s (6H); 3.88 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.90 s (3H); 6.30 dd (J = 10, 1.5 Hz, 1H); 6.50 d (J = 1.5 Hz, 1H); 6.52 s (2H); 8.18 d (J = 10 Hz, 1H); 9.68 s (breit)(1H).

6-[[2-Phenyl-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

- 30 wurde durch Umsetzung von 6-[4-Nitro-3-[(3,4,5-Trimethoxyphenyl)amino]phenyl]oxyhexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 und anschließende Cyclisierung mit Triethylorthobenzoat gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 erhalten.
Fp. 128-130°C

35 **Beispiel 66**

6-[[2-Phenyl-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure

wurde durch Umsetzung von 6-[[2-Phenyl-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 erhalten.

Fp. 198-201°C

40

Beispiel 67

5 **6-[[2-Phenyl-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexan-säureisopropylester**

wurde durch Umsetzung von 6-[[2-Phenyl-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure mit Isopropanol gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 10 erhalten.
Fp. 98-101°C

10

Beispiel 68

6-[[1-[4-(*N,N*-Dimethylamino)phenyl]-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

a) *N,N*-Dimethyl-*N'*-(5-chlor-2-nitrophenyl)benzol-1,4-diamin

15 wurde analog zu 5-Chlor-2-nitrophenyl-*m*-tolylamin aus 1-Chlor-3,4-dinitrobenzol und *N,N*-Dimethyl-*p*-phenylendiamin hergestellt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.01 ppm s (6H); 6.63 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 6.80 d (breit)(J = 10 Hz, 2H); 6.97 d (J = 2 Hz, 1H); 7.14 d (J = 10 Hz, 2H); 8.14 d (J = 10 Hz, 1H); 9.42 s (breit)(1H).

b) *N,N*-Dimethyl-*N'*-(5-methoxy-2-nitrophenyl)benzol-1,4-diamin

20 24.9 g *N,N*-Dimethyl-*N'*-(5-chlor-2-nitrophenyl)benzol-1,4-diamin wurden zu einer Lösung aus 8 g Natrium in 200 ml Methanol gegeben und das Gemisch in einem Autoklaven für 9 h auf 120°C erhitzt. Nach dem Erkalten wurde vom kristallinen Produkt abgesaugt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.00 ppm s (6H); 3.70 s (3H); 6.25 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 6.34 d (J = 2 Hz, 1H); 6.78 d (J = 10 Hz, 2H); 7.14 d (J = 10 Hz, 2H); 8.16 d (J = 10 Hz, 1H); 9.67 s (breit)(1H).

25

c) 6-Methoxy-1-[4-(*N,N*-dimethylamino)phenyl]-2-phenyl-1*H*-benzimidazol

wurde durch Umsetzung von *N,N*-Dimethyl-*N'*-(5-methoxy-2-nitrophenyl)benzol-1,4-diamin gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1, anschließende Umsetzung des rohen Diamins mit Trimethylorthobenzoat gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 und nachfolgendes

30 Erhitzen des Rohprodukts mit 6 N wässriger Salzsäure für 1 h zum Rückfluß dargestellt.

Nach Alkalisieren des Reaktionsgemisches mit wässriger Natronlauge wurde mit Ethylacetat extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.04 ppm s (6H); 3.80 s (3H); 6.68 d (J = 2 Hz, 1H); 6.78 d (J = 10 Hz, 2H); 6.95 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7.17 d (J = 10 Hz, 2H); 7.25-7.33 m (3H); 7.56-7.64 m (2H); 7.74 d (J = 10 Hz, 1H).

35

d) 6-Hydroxy-1-[4-(*N,N*-dimethylamino)phenyl]-2-phenyl-1*H*-benzimidazol

wurde durch Umsetzung von 6-Methoxy-1-[4-(*N,N*-dimethylamino)phenyl]-2-phenyl-1*H*-benzimidazol gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6 erhalten.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2.98 ppm s (6H); 6.48 d (J = 2 Hz, 1H); 6.78 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 6.83 d (J = 10 Hz, 2H); 7.17 d (J = 10 Hz, 2H); 7.30-7.38 m (3H); 7.50-7.57 m (3H); 9.32 s (breit)(1H).

40

5 **6-[[1-[4-(*N,N*-Dimethylamino)phenyl]-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester**

wurde durch Umsetzung von 6-Hydroxy-1-[4-(*N,N*-dimethylamino)phenyl]-2-phenyl-1*H*-benzimidazol mit 6-Bromhexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

10 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.43-1.57 ppm m (2H); 1.64-1.85 m (4H); 2.33 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.05 s (6H); 3.67 s (3H); 3.93 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.65 d (J = 2 Hz, 1H); 6.76 d (J = 10 Hz, 2H); 6.93 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7.14 d (J = 10 Hz, 2H); 7.23-7.27 m (3H); 7.62 dd (J = 10, 1.5 Hz, 2H); 7.74 d (J = 10 Hz, 1H).

15 **Beispiel 69**

6-[[1-[4-(*N,N*-Dimethylamino)phenyl]-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure

wurde durch Umsetzung von 6-[[1-[4-(*N,N*-Dimethylamino)phenyl]-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 erhalten.

20 Fp. 210-213°C

Beispiel 70

6-[[1-(4-Biphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

a) 5-Chlor-2-nitrophenyl-4-biphenylamin

25 wurde analog zu 5-Chlor-2-nitrophenyl-*m*-tolylamin aus 1-Chlor-3,4-dinitrobenzol und 4-Biphenylamin hergestellt. Man reinigte durch Chromatographie an Kieselgel.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.76 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7.26 d (J = 2 Hz, 1H); 7.35 d (J = 8 Hz, 1H); 7.32-7.52 m (4H); 7.60-7.72 m (4H); 8.19 d (J = 10 Hz, 1H); 9.60 s (breit)(1H).

b) 5-Methoxy-2-nitrophenyl-4-biphenylamin

30 wurde analog zu 5-Methoxy-2-nitrophenyl-*m*-tolylamin aus 5-Chlor-2-nitrophenyl-4-biphenylamin und Natriummethanolat hergestellt.

Fp. 150-154°C

b) 1-(4-Biphenyl)-6-methoxy-2-phenyl-1*H*-benzimidazol

wurde durch Umsetzung von 5-Methoxy-2-nitrophenyl-4-biphenylamin gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 und anschließende Cyclisierung mit Triethylorthobenzoat gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 erhalten.

Fp. 140-144°C

c) 1-(4-Biphenyl)-6-hydroxy-2-phenyl-1*H*-benzimidazol

wurde durch Umsetzung von 1-(4-Biphenyl)-6-methoxy-2-phenyl-1*H*-benzimidazol gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6 erhalten.

40

Fp. 312°C

- 5 **6-[[1-(4-Biphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester**
wurde durch Umsetzung von 1-(4-Biphenyl)-6-hydroxy-2-phenyl-1*H*-benzimidazol mit 6-Bromhexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.
Fp. 106-108°C

10 **Beispiel 71**

6-[[1-(4-Biphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure

wurde durch Umsetzung von 6-[[1-(4-Biphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 erhalten.

- ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.35-1.78 ppm m (6H); 2.20 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.96 m (2H); 6.72 d (J = 2 Hz, 1H); 6.97 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7.32-7.58 m (10H); 7.69 d (J = 10 Hz, 1H); 7.80 d (J = 8 Hz, 2H); 7.89 d (J = 10 Hz, 2H).



Beispiel 72

6-[[1-(2-Naphtyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

- 20 **a) 3-(2-Naphtylamino)-4-nitrophenol**

3 g 3-Fluor-4-nitrophenol und 8.2 g 2-Naphtylamin wurden vermischt und für 8 h bei 180°C gerührt. Das Rohgemisch wurde in Chloroform aufgenommen und mit 2 N wässriger Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert.

- 25 ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 6.02 ppm s (2H); 6.25 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 6.33 d (J = 2 Hz, 1H); 6.72 dd (J = 8, 1.5 Hz, 1H); 6.87 d (J = 1.5 Hz, 1H); 7.05 d (J = 10 Hz, 1H); 8.18 d (J = 10 Hz, 1H); 9.52 s (breit)(1H).

b) 6-[3-(3,4-Methylenedioxyphenyl)amino-4-nitrophenyl]oxyhexansäuremethylester

- 30 wurde durch Umsetzung von 3-(2-Naphtylamino)-4-nitrophenol mit 6-Bromhexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.35-1.49 ppm m (2H); 1.60-1.80 m (4H); 2.30 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.64 s (3H); 3.84 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.35 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 6.62 d (J = 2 Hz, 1H); 7.43 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7.48-7.57 m (2H); 7.75 d (J = 2 Hz, 1H); 7.78-7.90 m (2H); 7.91 d (J = 10 Hz, 1H); 8.21 d (J = 10 Hz, 1H); 9.92 s (breit)(1H).

- 35 **6-[[1-(2-Naphtyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester**

wurde durch Umsetzung von 6-[3-(2-Naphtylamino)-4-nitrophenyl]oxyhexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 und anschließende Cyclisierung mit Triethylorthobenzoat gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 erhalten.

Fp. 111-114°C

40

Beispiel 73

5 **6-[[1-(2-Naphtyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure**

wurde durch Umsetzung von 6-[[1-(2-Naphtyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 erhalten.

Fp. 170-175°C

10 **Beispiel 74**

6-[[1-(2-Fluorenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

a) 3-(2-Fluorenylamino)-4-nitrophenol

2.17 g 3-Fluor-4-nitrophenol und 5 g 2-Aminofluoren wurden vermischt und für 9 h bei 140°C gerührt. Das Rohgemisch wurde in Ethylacetat und Wasser aufgenommen und mit

15 1 N wäßriger Salzsäure gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit 2 N wäßriger Salzsäure gewaschen und einmal mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert.

20 ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 3.96 ppm s (2H); 6.30 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 6.52 d (J = 2 Hz, 1H); 7.28-7.45 m (3H); 7.57 s (breit)(1H); 7.60 d (J = 8 Hz, 1H); 7.92 d (J = 8 Hz, 1H); 7.98 d (J = 8 Hz, 1H); 8.10 d (J = 10 Hz, 1H); 9.70 s (1H); 10.80 s (breit)(1H).

b) 6-[3-(2-Fluorenylamino)-4-nitrophenyl]oxyhexansäuremethylester

wurde durch Umsetzung von 3-(2-Fluorenylamino)-4-nitrophenol mit 6-Bromhexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.38-1.50 ppm m (2H); 1.58-1.80 m (4H); 2.30 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.65 s (3H); 3.84 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.95 s (2H); 6.31 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 6.53 d (J = 2 Hz, 1H); 7.33 t (J = 8 Hz, 2H); 7.42 t (J = 8 Hz, 1H); 7.47 s (1H); 7.58 d (J = 8 Hz, 1H); 7.80 d (J = 8 Hz, 1H); 7.83 d (J = 8 Hz, 1H); 8.21 d (J = 10 Hz, 1H); 9.87 s (breit)(1H).

30 **6-[[1-(2-Fluorenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester**

wurde durch Umsetzung von 6-[3-(2-Fluorenylamino)-4-nitrophenyl]oxyhexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 und anschließende Cyclisierung mit Triethylorthobenzoat gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 erhalten.

Fp. 125-128°C

35

Beispiel 75

6-[[1-Phenyl-2-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

a) Ethyl-(3-trifluormethyl)benzimidathydrochlorid

- 5 9.7 ml 3-(Trifluormethyl)benzonitril wurden in 12 ml Ethanol gelöst und die Lösung unter Kühlung im Eisbad mit HCl-Gas gesättigt. Nach 72 h wurde vom ausgefallenen Produkt abgesaugt. Das Produkt wurde mit Diethylether gewaschen.

Fp. 131-133°C (Zers.)

b) 5-Methoxy-2-nitrophenyldiphenylamin

- 10 Eine Lösung aus 2 g 3-Fluor-4-nitroanisol in 16 ml Anilin wurde für 24 h bei 140°C gerührt. Nach dem Erkalten nahm man in Ethylacetat auf und extrahierte mit 2 N wäßriger Salzsäure. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.72 ppm s (3H); 6.36 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 6.57 d (J = 2 Hz, 1H);

- 15 7.22-7.33 m (3H); 7.44 dd (J = 8, 8 Hz, 2H); 8.18 d (J = 10 Hz, 1H); 9.78 s (breit)(1H).

c) 4-Methoxy-*N*²-phenyl-*o*-phenylendiamin

wurde durch Umsetzung von 5-Methoxy-2-nitrophenyldiphenylamin gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.42 ppm s (breit)(2H); 3.72 s (3H); 5.33 s (breit)(1H); 6.56 dd (J = 10,

- 20 2 Hz, 1H); 6.76 d (J = 10 Hz, 1H); 6.79 d (J = 2 Hz, 1H); 6.82-6.90 m (3H); 7.25 dd (J = 8, 8 Hz, 2H).

d) 6-Methoxy-1-phenyl-2-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol

wurde durch Umsetzung von 4-Methoxy-*N*²-phenyl-*o*-phenylendiamin mit Ethyl-(3-trifluormethyl)benzimidathydrochlorid gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4 erhalten.

- 25 Fp. 138-140°C

e) 6-Hydroxy-1-phenyl-2-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol

wurde durch Umsetzung von 6-Methoxy-1-phenyl-2-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 7 erhalten.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 6.60 ppm d (J = 2 Hz, 1H); 6.99 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7.50-7.89

- 30 m (10H).

6-[[1-Phenyl-2-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

wurde durch Umsetzung von 6-Hydroxy-1-phenyl-2-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol mit 6-Bromhexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8

- 35 erhalten.

Fp. 68-70°C

Beispiel 76

6-[[1-Phenyl-2-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester

- 40

- 5 wurde durch Umsetzung von 6-Hydroxy-1-phenyl-2-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol mit 6-Bromhexansäureisopropylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

Fp. 96-98°C

10 **Beispiel 77**

6-[[1-Phenyl-2-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure

wurde durch Umsetzung von 6-[[1-Phenyl-2-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 erhalten.

- ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.38-1.80 ppm m (6H); 2.27 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.98 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.70 d (J = 2 Hz, 1H); 7.02 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7.48-7.88 m (9H); 7.77 d (J = 10 Hz, 1H); 11.94 s (breit)(1H).

Beispiel 78

6-[[1-Phenyl-2-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexan-1-ol

- 20 wurde durch Umsetzung von 6-[[1-Phenyl-2-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 11 erhalten.

- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.38-1.68 ppm m (6H); 1.75-1.87 m (2H); 3.60-3.72 m (2H); 3.94 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.69 d (J = 2 Hz, 1H); 6.99 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7.25-7.35 m (2H); 7.40 dd (J = 8,8 Hz, 1H); 7.50-7.61 m (4H); 7.68 d (breit)(J = 8 Hz, 1H); 7.78 d (J = 10 Hz, 1H); 7.83 s (breit)(1H).

Beispiel 79

6-[[2-(3-Chlorphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

a) 2-(3-Chlorphenyl)-6-methoxy-1-phenyl-1*H*-benzimidazol

- 30 wurde durch Umsetzung von 4-Methoxy-N²-phenyl-*o*-phenylendiamin mit Ethyl-3-chlorbenzimidathydrochlorid (hergestellt nach: DeWolfe und Augustine; J. Org. Chem.; 30; 699) gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4 erhalten..

Fp. 149-151°C

b) 2-(3-Chlorphenyl)-6-hydroxy-1-phenyl-1*H*-benzimidazol

- 35 wurde durch Umsetzung von 2-(3-Chlorphenyl)-6-methoxy-1-phenyl-1*H*-benzimidazol gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 7 erhalten.

Fp. 199-202°C

6-[[2-(3-Chlorphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

- 40 wurde durch Umsetzung von 2-(3-Chlorphenyl)-6-hydroxy-1-phenyl-1*H*-benzimidazol mit 6-Bromhexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

Fp. 69-72°C

5

Beispiel 80

6-[[2-(3-Chlorphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester
wurde durch Umsetzung von 2-(3-Chlorphenyl)-6-hydroxy-1-phenyl-1*H*-benzimidazol mit 6-Bromhexansäureisopropylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

10 Fp. 98-100°C

Beispiel 81

6-[[2-(3-Chlorphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
wurde durch Umsetzung von 6-[[2-(3-Chlorphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 erhalten.
Fp. 137-140°C

15

Beispiel 82

6-[[2-(3-Chlorphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexan-1-ol
wurde durch Umsetzung von 6-[[2-(3-Chlorphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 11 erhalten.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.40-1.70 ppm m (6H); 1.75-1.86 m (2H); 3.67 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.93 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.69 d (J = 2 Hz, 1H); 6.99 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7.20 dd (J = 8,8 Hz; 1H); 7.26-7.38 m (4H); 7.47-7.58 m (3H); 7.60 dd (J = 2, 2 Hz, 1H); 7.76 d (J = 10 Hz, 1H).

20

25

Beispiel 83

6-[[2-(4-Chlorphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
a) Ethyl-4-chlorbenzimidathydrochlorid

10 g 4-Chlorbenzonitril wurden in 12 ml Ethanol suspendiert und durch Zusatz von Diethylether gelöst. Unter Kühlung im Eisbad wurde mit HCl-Gas gesättigt. Nach 72 h wurde vom ausgefallenen Produkt abgesaugt. Das Produkt wurde mit Diethylether gewaschen.

30

Fp. 173-174°C (Zers.)

a) 2-(4-Chlorphenyl)-6-methoxy-1-phenyl-1*H*-benzimidazol

wurde durch Umsetzung von 4-Methoxy-N²-phenyl-o-phenylendiamin mit Ethyl-4-chlorbenzimidathydrochlorid gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4 erhalten.
Fp. 162-164°C

35

b) 2-(4-Chlorphenyl)-6-hydroxy-1-phenyl-1*H*-benzimidazol

wurde durch Umsetzung von 2-(4-Chlorphenyl)-6-methoxy-1-phenyl-1*H*-benzimidazol gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 7 erhalten.
Fp. 246-250°C

40

- 5 **6-[[2-(4-Chlorphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester**
wurde durch Umsetzung von 2-(4-Chlorphenyl)-6-hydroxy-1-phenyl-1*H*-benzimidazol mit 6-Bromhexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.
Fp. 86-87°C

10 **Beispiel 84**

6-[[2-(4-Chlorphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester
wurde durch Umsetzung von 2-(4-Chlorphenyl)-6-hydroxy-1-phenyl-1*H*-benzimidazol mit 6-Bromhexansäureisopropylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.
Fp. 124-126°C

15

Beispiel 85

6-[[2-(4-Chlorphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure

wurde durch Umsetzung von 6-[[2-(4-Chlorphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 erhalten.

- 20 ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.35-1.48 ppm m (2H); 1.50-1.62 m (2H); 1.64-1.77 m (2H); 2.23 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.91 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.64 d (J = 2 Hz, 1H); 6.96 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7.38-7.50 m (6H); 7.52-7.65 m (3H); 7.70 d (J = 10 Hz, 1H).

Beispiel 86

- 25 **6-[[2-(4-Chlorphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexan-1-ol**

wurde durch Umsetzung von 6-[[2-(4-Chlorphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 11 erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.38-1.68 ppm m (6H); 1.74-1.85 m (2H); 3.67 t (breit) (J = 7.5 Hz, 2H); 3.94 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.68 d (J = 2 Hz, 1H); 6.98 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7.22-7.35 m (5H); 7.47 d (J = 8 Hz, 2H); 7.49-7.59 m (2H); 7.73 d (J = 10 Hz, 1H).

30

Beispiel 87

6-[[2-(3-Methylphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

a) 6-Methoxy-2-(3-methylphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol

- 35 wurde durch Umsetzung von 4-Methoxy-N²-phenyl-*o*-phenylendiamin mit Ethyl-3-methylbenzimidathydrochlorid (hergestellt nach: DeWolfe und Augustine; J. Org. Chem.; 30; 699) gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4 erhalten.
Fp. 156-158°C

b) 6-Hydroxy-2-(3-methylphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol

- 40 wurde durch Umsetzung von 6-Methoxy-2-(3-methylphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 7 erhalten.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 2.23$ ppm s (3H); 6.52 d ($J = 2$ Hz, 1H); 6.80 dd ($J = 10, 2$ Hz, 1H); 7.18 s (breit)(3H); 7.35-7.52 m (3H); 7.50-7.63 m (4H); 9.28 s (breit)(1H).

6-[[2-(3-Methylphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

wurde durch Umsetzung von 6-Hydroxy-2-(3-methylphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol mit 6-Bromhexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

- 10 Fp. 82-84°C

Beispiel 88

6-[[2-(3-Methylphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester

wurde durch Umsetzung von 6-Hydroxy-2-(3-methylphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol mit

- 15 6-Bromhexansäureisopropylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.22$ ppm d ($J = 7.5$ Hz, 6H); 1.38-1.56 m (2H); 1.62-1.85 m (4H); 2.30 t ($J = 7.5$ Hz, 2H); 2.30 s (3H); 3.93 t ($J = 7.5$ Hz, 2H); 5.00 sp ($J = 7.5$ Hz, 1H); 6.68 d ($J = 2$ Hz, 1H); 6.95 dd ($J = 10, 2$ Hz, 1H); 7.13 s (breit)(3H); 7.31 dd ($J = 8, 2$ Hz, 2H); 7.42-7.57 m (4H); 7.76 d ($J = 10$ Hz, 1H).

20

Beispiel 89

6-[[2-(3-Methylphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure

wurde durch Umsetzung von 6-[[2-(3-Methylphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 erhalten.

- 25 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 1.35\text{-}1.49$ ppm m (2H); 1.50-1.63 m (2H); 1.64-1.78 m (2H); 2.22 t ($J = 7.5$ Hz, 2H); 2.24 s (3H); 3.92 t ($J = 7.5$ Hz, 2H); 6.62 d ($J = 2$ Hz, 1H); 6.95 dd ($J = 10, 2$ Hz, 1H); 7.18 s (breit)(3H); 7.37-7.42 m (3H); 7.51-7.65 m (3H); 7.67 d ($J = 10$ Hz, 1H); 11.90 s (breit)(1H).

- 30 **Beispiel 90**

6-[[2-(3-Methylphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexan-1-ol

wurde durch Umsetzung von 6-[[2-(3-Methylphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 erhalten.

Fp. 92-94°C

35

Beispiel 91

6-[[2-(4-Methylphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

a) 6-Methoxy-2-(4-methylphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol

wurde durch Umsetzung von 4-Methoxy- N^2 -phenyl-*o*-phenylendiamin mit Ethyl-4-

- 40 methylbenzimidathydrochlorid (hergestellt nach: DeWolfe und Augustine; J. Org. Chem.; 30; 699) gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4 erhalten.

5 Fp. 150-152°C

b) 6-Hydroxy-2-(4-methylphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol

wurde durch Umsetzung von 6-Methoxy-2-(4-methylphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 7 erhalten.

Fp. 257-264°C

10 **6-[[2-(4-Methylphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester**

wurde durch Umsetzung von 6-Hydroxy-2-(4-methylphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol mit 6-Bromhexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

Fp. 99-102°C

15 **Beispiel 92**

6-[[2-(4-Methylphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester

wurde durch Umsetzung von 6-Hydroxy-2-(4-methylphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol mit 6-Bromhexansäureisopropylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

Fp. 107-109°C

20

Beispiel 93

6-[[2-(4-Methylphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure

wurde durch Umsetzung von 6-[[2-(4-Methylphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 erhalten.

25 ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.33-1.49 ppm m (2H); 1.50-1.62 m (2H); 1.64-1.77 m (2H); 2.22 t (J = 7.5 Hz, 2H); 2.30 s (3H); 3.90 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.62 d (J = 2 Hz, 1H); 6.94 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7.15 d (J = 8 Hz, 2H); 7.36 d (J = 8 Hz, 2H); 7.40 dd (J = 8, 1.5 Hz, 2H); 7.52-7.62 m (3H); 7.68 d (J = 10 Hz, 1H).

30 **Beispiel 94**

6-[[2-(4-Methylphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexan-1-ol

wurde durch Umsetzung von 6-[[2-(4-Methylphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 11 erhalten.

Fp. 150-152°C

35

Beispiel 95

6-[[1-Phenyl-2-(4-pyridinyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

a) 6-Methoxy-1-phenyl-2-(4-pyridinyl)-1*H*-benzimidazol

0.4 g 4-Methoxy-N²-phenyl-o-phenylendiamin wurden in 8 ml *N,N*-Dimethylformamid gelöst und die Lösung mit 0.7 g Ethyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carboxylat und 0.34 g Isonicotinsäure versetzt. Man rührte für 16 h bei 100°C, versetzte nach dem Abkühlen mit

40

- 5 Wasser, extrahierte dreimal mit Ethylacetat, wusch die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchloridlösung, trocknete über Natriumsulfat und engte im Vakuum ein. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel nahm man das Amid in 5 ml 6 N wäßriger Salzsäure auf und erhitzte für 3 h zum Rückfluß. Nach dem Abkühlen rührte man in ges. Natriumhydrogencarbonatlösung ein, extrahierte dreimal mit Ethylacetat, wusch die
- 10 vereinigten Extrakte mit ges. Natriumchloridlösung, trocknete über Natriumsulfat und engte im Vakuum ein.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 3.80 ppm s (3H); 6.66 ppm d (J = 2 Hz, 1H); 7.02 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7.32-7.38 m (2H); 7.42 dd (J = 8, 1.5 Hz, 2H); 7.54-7.62 m (3H); 7.79 d (J = 10 Hz, 1H); 8.53 d (breit)(J = 6 Hz, 2H).

15 **b) 6-Hydroxy-1-phenyl-2-(4-pyridinyl)-1*H*-benzimidazol**

wurde durch Umsetzung von 6-Methoxy-1-phenyl-2-(4-pyridinyl)-1*H*-benzimidazol gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 7 dargestellt.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ = 6.52 ppm d (J = 2 Hz, 1H); 6.82 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7.28-7.33 m (2H); 7.39 dd (J = 8, 1.5 Hz, 2H); 7.49-7.57 m (4H); 8.40 d (breit)(J = 6 Hz, 2H).

20 **6-[[1-Phenyl-2-(4-pyridinyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester**

wurde durch Umsetzung von 6-Hydroxy-1-phenyl-2-(4-pyridinyl)-1*H*-benzimidazol gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 dargestellt.

Fp. 100-103°C

25 **Beispiel 96**

6-[[1-Phenyl-2-(4-pyridinyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure

wurde durch Umsetzung von 6-[[1-Phenyl-2-(4-pyridinyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 dargestellt.

Fp. 160-162°C

30

Beispiel 97

6-[(1,2-Diphenyl-5-nitro-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäuremethylester

a) 1,2-Diphenyl-6-hydroxy-5-nitro-1*H*-benzimidazol

b) 1,2-Diphenyl-6-hydroxy-7-nitro-1*H*-benzimidazol

35 c) 1,2-Diphenyl-6-hydroxy-5,7-dinitro-1*H*-benzimidazol

5 g 1,2-Diphenyl-6-hydroxy-1*H*-benzimidazol wurden in 45 ml Eisessig gelöst und bei 10-15°C tropfenweise mit einer Lösung aus 1.67 g Kaliumnitrit in 15 ml Wasser versetzt. Man ließ 2 h im Eisbad und dann 2 h bei 20°C rühren, engte das Reaktionsgemisch im Vakuum ein und reinigte durch Chromatographie an Kieselgel.

- 40 a) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 6.83 ppm s (1H); 7.25-7.44 m (5H); 7.52-7.60 m (5H); 8.66 s (1H); 10.78 s (1H).

5 **b)** $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 7.05$ ppm d ($J = 10\text{Hz}$, 1H); 7.30-7.53 m (10H); 7.82 d ($J = 10\text{Hz}$, 1H); 10.83 s (1H).

c) $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 7.32\text{-}7.58$ ppm m (10H); 8.67 s (1H).

 6-[(1,2-Diphenyl-5-nitro-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäuremethylester

 wurde durch Umsetzung von 1,2-Diphenyl-6-hydroxy-5-nitro-1*H*-benzimidazol mit 6-Brom-

10 hexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

 Fp. 123°C

Beispiel 98

6-[(1,2-Diphenyl-5-nitro-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäureisopropylester

15 wurde durch Umsetzung von 1,2-Diphenyl-6-hydroxy-5-nitro-1*H*-benzimidazol mit 6-Brom-hexansäureisopropylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

 Fp. 115-117°C

Beispiel 99

20 **6-[(1,2-Diphenyl-7-nitro-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäuremethylester**

 wurde durch Umsetzung von 1,2-Diphenyl-6-hydroxy-7-nitro-1*H*-benzimidazol mit 6-Brom-hexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

 Fp. 110-112°C

25 **Beispiel 100**

6-[(1,2-Diphenyl-7-nitro-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäureisopropylester

 wurde durch Umsetzung von 1,2-Diphenyl-6-hydroxy-5-nitro-1*H*-benzimidazol mit 6-Brom-hexansäureisopropylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

 Fp. 88°C

Beispiel 101

6-[(7-Amino-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäuremethylester

 340 mg 6-[(1,2-Diphenyl-7-nitro-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäuremethylester wurden in Ethanol mit Raneynickel in einem Autoklaven bei 50°C und bei normalem Druck hydriert.

35 Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wurde vom Katalysator abfiltriert und im Vakuum eingeeengt.

 Fp. 113-115°C

Beispiel 102

40 **6-[(7-Amino-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäureisopropylester**

5 erhielt man analog zu der in Beispiel 101 angegebenen Vorschrift durch Umsetzung von 6-[(1,2-Diphenyl-7-nitro-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäureisopropylester.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.22 ppm d (J = 7.5 Hz, 6H); 1.43-1.88 m (6H); 2.30 t (J = 7.5 Hz, 2H); 4.04 t (J = 7.5 Hz, 2H); 5.00 sp (J = 7.5 Hz, 1H); 6.97 d (J = 7.5 Hz, 1H); 7.20-7.33 m (4H); 7.42-7.53m (7H).

10

Beispiel 103

6-[(5,7-Dinitro-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäuremethylester

wurde durch Umsetzung von 5,7-Dinitro-1,2-diphenyl-6-hydroxy-1*H*-benzimidazol mit 6-Bromhexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

15 Fp. 88-91°C

Beispiel 104

6-[(5,7-Dinitro-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäureisopropylester

wurde durch Umsetzung von 5,7-Dinitro-1,2-diphenyl-6-hydroxy-1*H*-benzimidazol mit 6-Bromhexansäureisopropylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

20

Fp. 92-93°C

Beispiel 105

6-[[5-(Acetyl-amino)-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

25 a) 5-Fluor-2,4-dinitrophenol

0.41 g 1,3-Difluor-4,6-dinitrobenzol wurden in 8 ml 0.5 N wäßriger Natronlauge gelöst und für 2 h zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser verdünnt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die wäßrige Phase wurde durch Zusatz von 1 N Salzsäure sauer gestellt und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde über

30 Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.10 ppm d (J = 12 Hz, 1H); 9.03 d (J = 8 Hz, 1H); 11.10 s (1H).

b) 2,4-Dinitro-5-hydroxydiphenylamin

Zur Suspension aus 50 mg 5-Fluor-2,4-dinitrophenol in 0.5 ml Ethanol gab man 100 µl Anilin, rührte für 30 min und ließ dann für 15 h stehen. Man saugte ab, wusch den Feststoff mit 1 N wäßriger Salzsäure und trocknete im Vakuum.

35

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.58 ppm s (1H); 7.31 d (J = 10 Hz, 2H); 7.39 dd (J = 10, 10 Hz, 1H); 7.51 dd (J = 10, 10 Hz, 2H); 9.20 s (1H); 9.90 s (breit)(1H); 10.97 s (breit)(1H).

c) Essigsäure-(2,4-dinitro-5-phenylamino)phenylester

Zu 275 mg 2,4-Dinitro-5-hydroxydiphenylamin in 1 ml Pyridin gab man 0.11 ml Essigsäureanhydrid und ließ 30 min im Eisbad und dann noch 1h bei 20°C rühren. Nach Verdünnen mit Ethylacetat wurde dreimal mit eiskalter 1 N wäßriger Salzsäure, einmal mit

40

- 5 ges. Kaliumhydrogencarbonatlösung und einmal mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.34 ppm s (3H); 6.80 s (1H); 7.32 d (J = 10 Hz, 2H); 7.40 dd (J = 10, 10 Hz, 1H); 7.52 dd (J = 10, 10 Hz, 2H); 9.21 s (1H); 9.95 s (breit)(1H).

d) Essigsäure-(1,2-diphenyl-6-hydroxy-1*H*-benzimidazol-5-yl)amid

- 10 wurde durch Umsetzung von Essigsäure-(2,4-dinitro-5-phenylamino)phenylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 und nachfolgende Umsetzung mit Trimethyorthobenzoat gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.26 ppm s (3H); 6.88 s (1H); 7.22-7.36 m (5H); 7.42-7.53 m (5H); 7.61 s (1H); 8.43 s (breit)(1H).

- 15 **6-[[5-(Acetylamino)-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester**
wurde durch Umsetzung von Essigsäure-(1,2-diphenyl-6-hydroxy-1*H*-benzimidazol-5-yl)amid mit 6-Bromhexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

Fp. 128-130°C

20

Beispiel 106

6-[[5-(5-Amino-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäureisopropylester

wurde durch Umsetzung von 6-[(1,2-Diphenyl-5-nitro-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäureisopropylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 erhalten.

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.23 ppm d (J = 7.5 Hz, 6H); 1.47-1.90 m (6H); 2.32 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.95 t (J = 7.5 Hz, 2H); 5.02 sp (J = 7.5 Hz, 1H); 6.60 s (1H); 7.20 s (1H); 7.22-7.33 m (5H); 7.43-7.58m (5H).

Beispiel 107

- 30 **6-[[5-[[4-Bromphenyl)sulfonyl]amino]-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester**

6-[(5-Amino-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäureisopropylester wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 13 mit 4-Brombenzolsulfonsäurechlorid umgesetzt.

- 35 Fp. 173-175°C

Beispiel 108

6-[[5-(5-Amino-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäuremethylester

wurde durch Umsetzung von 6-[(1,2-Diphenyl-5-nitro-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 erhalten.

40

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.48-1.88 ppm (6H); 2.36 t (J = 7.5 Hz, 2H, CH₂=CO); 3.67 s (3H); 3.94 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.60 s (1H); 7.21 s (1H); 7.22-7.35 m (5H); 7.43-7.59m (5H).

Beispiel 109

- 10 **6-[[5-[[[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]amino]-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester**

6-[(5-Amino-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäuremethylester wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 13 mit 4-Chlorbenzolsulfonsäurechlorid umgesetzt.

Fp. 157-159°C

- 15 **Beispiel 110**

6-[[5-[[[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]amino]-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester

6-[(5-Amino-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäureisopropylester wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 13 mit 4-Chlorbenzolsulfonsäurechlorid umgesetzt

- 20 Fp. 158-159°C

Beispiel 111

6-[[5-[[[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]amino]-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure

- 25 wurde durch Umsetzung von 6-[[5-[[[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]amino]-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 erhalten.

Fp. 201-203°C

- 30 **Beispiel 112**

6-[[1,2-Diphenyl-5-[[[(3-methylphenyl)sulfonyl]amino]-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]-hexansäureisopropylester

6-[(5-Amino-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäureisopropylester wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 13 mit 3-Methylbenzolsulfonsäurechlorid

- 35 umgesetzt.

Fp. 149-151°C

Beispiel 113

- 40 **6-[[1,2-Diphenyl-5-[[[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino]-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]-hexansäureisopropylester**

- 5 6-[(5-Amino-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäureisopropylester wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 13 mit 4-Methylbenzolsulfonsäurechlorid umgesetzt.
Fp. 139-141°C

10 **Beispiel 114**

6-[[1,2-Diphenyl-5-[[[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]amino]-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]-hexansäureisopropylester

6-[(5-Amino-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäureisopropylester wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 13 mit 4-Methoxybenzolsulfonsäurechlorid umgesetzt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.25 ppm d (J = 7.5 Hz, 6H); 1.35-1.45 m (2H); 1.59-1.73 m (4H); 2.30 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.72 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.80 s (3H); 5.02 sp (J = 7.5 Hz, 1H); 6.50 s (1H); 6.85 d (J = 10 Hz, 2H); 6.99 s (1H); 7.25-7.35 m (5H); 7.45-7.52 m (5H); 7.74 d (J = 10 Hz, 2H); 7.99 s (1H).

20

Beispiel 115

6-[[1,2-Diphenyl-5-[[[(4-trifluormethyl)phenyl)sulfonyl]amino]-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester

6-[(5-Amino-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäureisopropylester wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 13 mit 4-(Trifluormethyl)benzolsulfonsäurechlorid umgesetzt.

Fp. 170-171°C

Beispiel 116

6-[[5-[[[4-(Acetylamino)phenyl)sulfonyl]amino]-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester

6-[(5-Amino-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäureisopropylester wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 13 mit 4-(Acetylamino)benzolsulfonsäurechlorid umgesetzt.

Fp. 100-102°C

Beispiel 117

6-[[5-[[Bis(3-chlorphenyl)sulfonyl]amino]-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]-hexansäureisopropylester

- 5 6-[(5-Amino-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäureisopropylester wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 13 mit 3-Chlorbenzolsulfonsäurechlorid umgesetzt.

Fp. 163-167°C

10 **Beispiel 118**

6-[[1,2-Diphenyl-5-[(propylsulfonyl)amino]-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester

6-[(5-Amino-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäureisopropylester wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 13 mit Propansulfonsäurechlorid umgesetzt.

- 15 Fp. 126-128°C

Beispiel 119

6-[[5-[(Benzylsulfonyl)amino]-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester

- 20 6-[(5-Amino-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäureisopropylester wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 13 mit Benzolmethansulfonsäurechlorid umgesetzt.

Fp. 137-138°C

25 **Beispiel 120**

4-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]methylbenzoesäuremethylester

wurde durch Umsetzung von 1,2-Diphenyl-6-hydroxy-1*H*-benzimidazol mit 4-(Brommethyl)-benzoesäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 dargestellt.

Fp. 180-184°C

30

Beispiel 121

4-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]methylbenzoesäure

wurde durch Umsetzung von 4-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]methylbenzoesäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 dargestellt.

- 35 ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 5.12 ppm s (2H); 6.76 d (J = 2 Hz, 1H); 7.04 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7.30-7.63 m (12H); 7.70 d (J = 10 Hz, 1H); 7.89 d (J = 8 Hz, 2H).

Beispiel 122

4-[[1-(3-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]methylbenzoesäuremethylester

40

- 5 wurde durch Umsetzung von 6-Hydroxy-1-(3-methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol mit 4-(Brommethyl)benzoesäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 dargestellt.
Fp. 138-142°C

10 **Beispiel 123**

4-[[1-(4-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]methylbenzoesäuremethylester

- wurde durch Umsetzung von 6-Hydroxy-1-(4-methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol mit 4-(Brommethyl)benzoesäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8
15 dargestellt.
Fp. 145-148°C

Beispiel 124

2-[2-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]ethoxy]essigsäure-*tert*-butylester

- 20 0.2 g [(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]ethan-1-ol wurden in 1.7 ml Toluol und 0.7 ml Tetrahydrofuran suspendiert. Dazu gab man 0.1 ml Bromessigsäure-*tert*-butylester und 13 mg Tetrabutylammoniumhydrogensulfat und 1.45 ml 32%ige Natronlauge und ließ für 48 h rühren. Man gab weitere 0.1 ml Bromessigsäure-*tert*-butylester und 13 mg Tetrabutylammoniumhydrogensulfat zu und ließ das Gemisch für 48 h im Ultraschallbad.
25 Anschließend wurde mit Wasser verdünnt und dreimal mit Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.43 ppm s (9H); 3.91 t (J = 6 Hz, 2H); 4.10 s (2H); 4.17 t (J = 6 Hz, 2H); 6.75 d (J = 2 Hz, 1H); 7.00 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7.24-7.36 m (5H); 7.45-7.56 m (5H); 7.76 d (J = 10 Hz, 1H).
30

Beispiel 125

2-[2-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]ethoxy]essigsäure

- 35 50 mg 2-[2-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]ethoxy]essigsäure-*tert*-butylester wurden in 0.5 ml Trifluoressigsäure gelöst und für 48 h gerührt. Anschließend wurde mit Wasser verdünnt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert.
40 Fp. 134-136°C

5 **Beispiel 126****2-[2-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]ethoxy]essigsäuremethylester**

35 mg 2-[2-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]ethoxy]essigsäure wurden in 0.4 ml *N,N*-Dimethylformamid gelöst und mit 29 mg Caesiumcarbonat, und 50 µl Methyljodid versetzt. Man rührte für 20 h engte dann im Vakuum ein und chromatographierte an

10 Kieselgel.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.73 ppm s (3H); 3.93 t (J = 6 Hz, 2H); 4.18 t (J = 6 Hz, 2H); 4.25 s (2H); 6.73 d (J = 2 Hz, 1H); 7.00 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7.25-7.42 m (5H); 7.46-7.58 m (5H); 7.77 d (J = 10 Hz, 1H).

15 **Beispiel 127****3-[2-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]ethoxy]propansäure-*tert*-butylester**

0.2 g [(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]ethan-1-ol wurden in 1.7 ml Toluol und 0.7 ml Tetrahydrofuran suspendiert. Dazu gab man 60 µl Acrylsäure-*tert*-butylester, 13 mg

20 Tetrabutylammoniumhydrogensulfat und 1.45 ml 32%ige Natronlauge und ließ für 48 h

rühren. Man gab weitere 60 µl Acrylsäure-*tert*-butylester und 13 mg

Tetrabutylammoniumhydrogensulfat zu und ließ das Gemisch für 48 h im Ultraschallbad. Anschließend wurde mit Wasser verdünnt und dreimal mit Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel

25 chromatographiert.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.45 ppm s (9H); 2.52 t (J = 8 Hz, 2H); 3.73-3.84 m (4H); 4.10 t (J = 6 Hz, 2H); 6.72 d (J = 2 Hz, 1H); 6.99 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7.22-7.38 m (5H); 7.45-7.57 m (5H); 7.75 d (J = 10 Hz, 1H).

30 **Beispiel 128****3-[2-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]ethoxy]propansäure**

50 mg 3-[2-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]ethoxy]propansäure-*tert*-butylester wurden in 0.5 ml Trifluoressigsäure gelöst und für 15 h gerührt. Anschließend wurde mit Wasser verdünnt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen

35 Phasen wurden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2.26 ppm t (J = 8 Hz, 2H); 3.60-3.70 m (4H); 3.98-4.06 m (2H); 6.65 d (J = 2 Hz, 1H); 6.94 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7.30-7.62 m (10H); 7.68 d (J = 10 Hz, 1H).

40

Beispiel 129

5 **3-[2-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]ethoxy]propansäuremethylester**

35 mg 3-[2-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]ethoxy]propansäure wurden in 0.4 ml *N,N*-Dimethylformamid gelöst, mit 28 mg Caesiumcarbonat, und 50 µl Methyljodid versetzt und für 30 h gerührt. Anschließend wurde mit Wasser verdünnt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert.
Fp. 91-93°C

Beispiel 130

15 **3-[3-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]propoxy]propansäure-*tert*-butylester**

0.2 g 3-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]propan-1-ol wurden in 1.7 ml Toluol und 0.7 ml Tetrahydrofuran suspendiert. Dazu gab man 60 µl Acrylsäure-*tert*-butylester, 13 mg Tetrabutylammoniumhydrogensulfat und 1.47 ml 32%ige Natronlauge und ließ für 48 h rühren. Man gab weitere 60 µl Acrylsäure-*tert*-butylester und 13 mg

20 Tetrabutylammoniumhydrogensulfat zu und ließ das Gemisch für 48 h im Ultraschallbad. Anschließend wurde mit Wasser verdünnt und dreimal mit Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert.

25 Fp. 95-98°C

Beispiel 131

(*E/Z*)-5-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)pent-4-ensäuremethylester

a) 1,2-Diphenyl-6-methyl-1*H*-benzimidazol

3 5.1 g 5-Methyl-2-nitrodiphenylamin wurden in 55 ml Ethanol gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 hydriert. Das Rohprodukt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 mit Trimethylorthobenzoat umgesetzt.

Fp. 134-136°C

b) 1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-carbaldehyd

35 1 g 1,2-Diphenyl-6-methyl-1*H*-benzimidazol wurden in 31 ml 40%iger Schwefelsäure suspendiert und mit 13.5 g Cerammoniumnitrat versetzt. Man ließ 2.5 h bei 80°C rühren, kühlte auf 20°C ab und rührte vorsichtig in ges. wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung ein. Das Gemisch wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten Extrakte wurden mit ges. wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfatlösung getrocknet
40 und im Vakuum zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert.

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.30-7.42 ppm m (5H); 7.50-7.66 m (5H); 7.81 d (J = 2 Hz, 1H); 7.89 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 8.00 d (J = 8 Hz, 1H); 10.05 s (1H).

(E/Z)-5-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)pent-4-ensäuremethylester

wurde durch Umsetzung von 1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-carbaldehyd gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 12 mit 3-Carboxypropyltriphenylphosphoniumbromid erhalten.

- 10 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.40-2.71 ppm m (4H); 3.68 (3.66) je s (3H); 5.56-5.64 (6.12-6.22) je m (1H); 6.50 d (J = 18 Hz, 1H); 6.58 d (breit) (J = 12 Hz, 1H); 7.12 (7.15) je s (breit)(1H); 7.25-7.40 m (6H); 7.45-7.62 m (5H); 7.80 (7.83) je d (J = 8 Hz, 1H).

Beispiel 132

- 15 **E-5-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)pent-4-ensäure**

wurde durch Umsetzung von (E/Z)-5-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)pent-4-ensäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 erhalten.

¹H-NMR (CD₃OD): δ = 2.26-2.43 ppm m (4H); 6.10-6.21 m (1H); 6.45 d (J = 18 Hz, 1H); 7.08 s (1H); 7.22-7.52 m (11H); 7.59 d (J = 8 Hz, 1H).

20

Beispiel 133

5-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)pentansäuremethylester

wurde durch Umsetzung von (E/Z)-5-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)pent-4-ensäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 erhalten.

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.63-1.72 ppm m (4H); 2.30-2.39 m (2H); 2.68-2.77 m (2H); 3.65 s (3H); 7.04 s (breit)(1H); 7.17 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.25-7.38 m (5H); 7.45-7.60 m (5H); 7.79 d (J = 8 Hz, 1H).

Beispiel 134

- 30 **5-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)pentansäure**

wurde durch Umsetzung von 5-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)pentansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 erhalten.

Fp. 192-193°C

- 35 **Beispiel 135**

(E/Z)-6-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)hex-5-ensäuremethylester

wurde durch Umsetzung von 1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-carbaldehyd gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 12 mit 4-Carboxybutylltriphenylphosphoniumbromid erhalten.

- 40 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.72-1.88 ppm m (2H); 2.20-2.42 m (4H); 3.65 (3.67) je s (3H, CH₃); 5.57-5.68 (6.10-6.20) je m (1H); 6.48 d (J = 18 Hz, 1H); 6.56 d (breit) (J = 12 Hz, 1H); 7.12 (7.16) je s (breit)(1H); 7.25-7.38 m (6H); 7.45-7.60 m (5H); 7.80 (7.84) je d (J = 8 Hz, 1H).

5

Beispiel 136**(E/Z)-6-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)hex-5-ensäure**

wurde durch Umsetzung von (E/Z)-6-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)hex-5-ensäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 erhalten.

- 10 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.74-1.89 ppm m (2H); 2.22-2.43 m (4H); 5.58-5.68 (6.10-6.22) je m (1H); 6.47 d (J = 18 Hz, 1H); 6.55 d (breit) (J = 12 Hz, 1H); 7.11 (7.14) je s (breit)(1H); 7.25-7.40 m (6H); 7.48-7.59 m (5H); 7.80 (7.85) je d (J = 8 Hz, 1H).

Beispiel 137**15 6-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)hexansäuremethylester**

wurde durch Umsetzung von (E/Z)-6-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)hex-5-ensäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 erhalten.

- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.32-1.43 ppm m (2H); 1.62-1.74 m (4H); 2.31 t (J = 7.5 Hz, 2H); 2.72 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.56 s (3H); 7.02 s (breit)(1H); 7.18 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.27-7.38 m
20 (5H); 7.45-7.60 m (5H); 7.80 d (J = 8 Hz, 1H).

Beispiel 138**6-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)hexansäure**

- wurde durch Umsetzung von 6-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)hexansäuremethylester
25 gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.30-1.45 ppm m (2H); 1.54-1.74 m (4H); 2.32 t (J = 7.5 Hz, 2H); 2.70 t (J = 7.5 Hz, 2H); 7.02 s (breit)(1H); 7.20 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.25-7.38 m (5H); 7.42-7.60 m (5H); 7.81 d (J = 8 Hz, 1H).

30 Beispiel 139**(E/Z)-7-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)hept-6-ensäuremethylester**

wurde durch Umsetzung von 1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-carbaldehyd gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 12 mit 5-Carboxypentyltriphenylphosphoniumbromid erhalten.

- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.43-1.55 ppm m (2H); 1.58-1.72 m (2H); 2.18-2.38 m (4H); 3.65
35 (3.66) je s (3H, CH₃); 5.58-5.68 (6.12-6.22) je m (1H); 6.45 d (J = 18 Hz, 1H); 6.54 d (breit) (J = 12 Hz, 1H); 7.12 (7.14) je s (breit)(1H); 7.26-7.40 m (6H); 7.48-7.60 m (5H); 7.80 (7.83) je d (J = 8 Hz, 1H).

Beispiel 140**40 (E/Z)-7-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)hept-6-ensäure**

- 5 wurde durch Umsetzung von (E/Z)-7-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)hept-6-ensäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 erhalten.
- ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.40-1.60 ppm m (4H); 2.14-2.28 m (4H); 6.18-6.30 m (1H); 6.50 d (J = 18 Hz, 1H); 7.07 (7.12) je s (breit)(1H); 7.32-7.64 m (11H); 7.70 (7.78) je d (J = 8 Hz, 1H); 12.00 s (breit)(1H).

10

Beispiel 141**7-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)heptansäuremethylester**

wurde durch Umsetzung von (E/Z)-7-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)hept-6-ensäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 erhalten.

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.30-1.42 ppm m (4H); 1.55-1.70 m (4H); 2.30 t (J = 7.5 Hz, 2H); 2.68 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.56 s (3H); 7.02 s (breit)(1H); 7.18 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.28-7.35 m (5H); 7.45-7.58 m (5H); 7.79 d (J = 8 Hz, 1H).

Beispiel 142

- 20 **7-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)heptansäure**

wurde durch Umsetzung von 7-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)heptansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 erhalten.

Fp. 99-103°C

- 25 **Beispiel 143**

N-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)benzolsulfonamid**und Beispiel 144****N-(Phenylsulfonyl)-N-(1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)benzolsulfonamid****a) 5-Amino-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol**

- 30 2,4-Diaminodiphenylamin wird gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 mit Trimethylorthobenzoat umgesetzt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.70 ppm dd (J = 7.5, 2 Hz, 1H); 7.06 d (J = 7.5 Hz, 1H); 7.18 d (J = 2 Hz, 1H); 7.28-7.60 m (10H).

- 5-Amino-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 13 mit Benzolsulfonsäurechlorid umgesetzt.

143: Fp. 196-205°C

144: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.94 ppm dd (J = 7.5, 2 Hz, 1H); 7.20 d (J = 2 Hz, 1H); 7.26-8.04 m (21H).

- 40 **Beispiel 145**

3-Chlor-N-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)benzolsulfonamid

5 und Beispiel 146

N-[(3-Chlorphenyl)sulfonyl]-N-(1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)-(3-chlorbenzol)sulfonamid

5-Amino-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 13 mit 3-Chlorbenzolsulfonsäurechlorid umgesetzt.

10 **145:** Fp. 160-162°C

146: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.93 ppm dd (J = 7.5, 2 Hz, 1H); 7.25 d (J = 2 Hz, 1H); 7.28-7.57 m (13H); 7.66 d (breit)(2H); 7.90 d (breit)(2H); 8.00 d (breit)(2H).

Beispiel 14715 **4-Chlor-N-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)benzolsulfonamid**

5-Amino-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 13 mit 4-Chlorbenzolsulfonsäurechlorid umgesetzt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.86 ppm s (breit)(1H); 7.11 d (J = 7.5, 2 Hz, 1H); 7.17 d (J = 2 Hz, 1H); 7.25-7.55 m (12H); 7.70 d (J = 10 Hz, 2H).

20

Beispiel 148**4-Brom-N-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)benzolsulfonamid****und Beispiel 149****N-(4-Bromphenylsulfonyl)-N-(1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)-4-brom-**25 **benzolsulfonamid**

5-Amino-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 13 mit 4-Brombenzolsulfonsäurechlorid umgesetzt.

148: Fp. 135-139°C

149: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.90 ppm dd (J = 7.5, 2 Hz, 1H); 7.23 d (J = 2 Hz, 1H); 7.28-7.43 m (11H); 7.72 d (J = 10 Hz, 2H); 7.86 d (J = 10 Hz, 2H).

30

Beispiel 150**4-(Trifluormethyl)-N-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)benzolsulfonamid****und Beispiel 151**35 **N-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)-N-[(3-trifluormethyl)phenylsulfonyl]-(3-trifluormethyl)benzolsulfonamid**

5-Amino-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 13 mit (3-Trifluormethyl) benzolsulfonsäurechlorid umgesetzt.

150: Fp. 116-121°C

40 **151:** Fp. 238-241°C

5 **Beispiel 152****3-Methyl-N-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)benzolsulfonamid****und Beispiel 153****N-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)-N-(3-methylphenylsulfonyl)-3-methylbenzolsulfonamid**

- 10 5-Amino-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 13 mit 3-Methylbenzolsulfonsäurechlorid umgesetzt.

152: Fp. 192-195°C**153:** Fp. 173-176°C15 **Beispiel 154****4-Methyl-N-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)benzolsulfonamid****und Beispiel 155****N-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)-N-(4-methylphenylsulfonyl)-4-methylbenzolsulfonamid**

- 20 5-Amino-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 13 mit 4-Methylbenzolsulfonsäurechlorid umgesetzt.

154: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.38 ppm s (3H); 6.77 s (breit)(1H); 7.14-7.55 m (14H); 7.66 d (J = 10 Hz, 2H).**155:** Fp. 234-236°C

25

Beispiel 156**4-Methoxy-N-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)benzolsulfonamid****und Beispiel 157****N-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)-N-(4-methoxyphenylsulfonyl)-4-methoxybenzolsulfonamid**

- 30 5-Amino-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 13 mit 4-Methoxybenzolsulfonsäurechlorid umgesetzt.

156: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.82 ppm s (3H); 6.78 s (breit)(1H, H-4); 6.88 d (J = 7.5 Hz, 1H); 7.14 d (J = 1.5 Hz, 1H); 7.28-7.55 m (12H); 7.72 d (J = 8 Hz, 2H).

- 35 **157:** ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.90 ppm s (6H); 6.93 dd (J = 7.5, 2 Hz, 1H); 7.00 d (J = 10 Hz, 4H); 7.06 d (J = 2 Hz, 1H); 7.30-7.58 m (11H); 7.93 d (J = 10 Hz, 4H).

Beispiel 158**N-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)propansulfonamid**

- 40 **und Beispiel 159**

N-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)-N-(propylsulfonyl)-propansulfonamid

- 5 5-Amino-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 13 mit Propanbenzolsulfonsäurechlorid umgesetzt.
- 158: ¹H-NMR (CDCl₃/D₆-DMSO): δ = 0.80 ppm t (J = 7.5 Hz, 3H); 1.65 m (2H); 2.82 m (2H); 6.95 d (J = 7.5 Hz, 1H); 7.08 dd (J = 7.5, 2 Hz, 1H); 7.10-7.40 m (10H); 7.61 d (J = 2 Hz, 1H); 9.05 s (breit)(1H, NH).
- 10 159: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.08 ppm t (J = 7.5 Hz, 3H); 1.12 t (J = 7.5 Hz, 3H); 2.00 m (4H); 3.60 m (4H); 7.25-7.63 m (13H).

Beispiel 160

N-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)benzolphosphorsäureamid

- 15 5-Amino-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 13 mit Benzolphosphorsäurechlorid umgesetzt.

Fp. 185-188°C

Beispiel 161

- 20 6-[[1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-5-yl]amino]hexansäuremethylester
und Beispiel 162

6-[N-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)-N-[(5-methoxycarbonyl)pentyl]amino]hexansäuremethylester

- Zu einer Lösung von 285 mg 5-Amino-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol in 5 ml Methanol gab
25 man 207 mg 6-Bromhexansäuremethylester, 138 mg Kaliumcarbonat und 150 mg Natriumjodid und ließ für 3 d bei 20°C rühren. Man versetzte mit Wasser, extrahierte dreimal mit Ethylacetat, trocknete die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und engte im Vakuum ein. Den Rückstand chromatographierte man an Kieselgel.

161: Fp. 109-113°C

- 30 162: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.30-1.43 m (4H); 1.53-1.73 m (8H); 2.32 t (J = 7.5 Hz, 4H); 3.30 t (J = 7.5 Hz, 4H); 3.68 s (6H); 6.75 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7.10 d (J = 10 Hz, 1H); 7.14 d (J = 2 Hz, 1H); 7.23-7.35 m (5H); 7.42-7.58 m (5H).

Beispiel 163

- 35 6-[[1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-5-yl]amino]hexansäure
wurde durch Umsetzung von 6-[[1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-5-yl]amino]hexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 erhalten.

- ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.35-1.50 ppm m (2H); 1.50-1.68 m (4H); 2.23 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.05 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.67 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 6.80 d (J = 2 Hz, 1H); 6.92 d (J = 10 Hz, 1H); 7.30-7.40 m (4H); 7.45-7.62 m (6H).
- 40

5 **Beispiel 164****6-[[2-Phenyl-1-[4-(phenylmethoxy)phenyl]-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester****a) (5-Hydroxy-2-nitrophenyl)[(4-(phenylmethoxy)phenyl)amin**

1 g 3-Fluor-4-nitrophenol und 3,8 g 4-Benzylloxylanilin wurden für 6,5 h bei 150°C gerührt.

- 10 Der Ansatz wurde dann mit Dichlormethan verdünnt. Nach zweimaliger Extraktion mit 1 N wäßriger Salzsäure und waschen mit Wasser wurde zweimal mit 2 N wäßriger Natranlauge extahiert. Die basische Wasserphase wurde mit Ethylacetat und 1 N wäßriger Salzsäure versetzt. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase mehrfach mit 1 N wäßriger Salzsäure extrahiert. Nach dem Waschen der organischen Phase mit ges.
- 15 Natriumchloridlösung wurde über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 5.14 ppm s (2H); 6,23 m (2H); 7.10 d (J = 8 Hz, 2H); 7.26 d (J = 8 Hz, 2H); 7.32-7.52 m (5H); 8.03 d (J = 8 Hz, 1H); 9.52 s (1H); 10.71 s (1H).

b) 6-[[4-Nitro-3-[[4-(phenylmethoxy)phenyl]amino]phenyl]oxy]hexansäuremethylester

- 20 wurde durch Umsetzung von (5-Hydroxy-2-nitrophenyl)[(4-(phenylmethoxy)phenyl)amin mit 6-Bromhexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.37-1.50 m (2H); 1.59-1.80 m (4H); 2.33 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.67 s (3H); 3.83 t (J = 7.5 Hz, 2H); 5.12 s (2H); 6.24-6.33 m (2H); 7.04 d (J = 8 Hz, 2H); 7.21 d (J = 8 Hz, 2H); 7.32-7.50 m (5H); 8.17 d (J = 8 Hz, 1H); 9.66 s (1H).

- 25 **6-[[2-Phenyl-1-[4-(phenylmethoxy)phenyl]-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester**

wurde durch Reduktion von 6-[[4-Nitro-3-[[4-(phenylmethoxy)phenyl]amino]phenyl]oxy]-hexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 und anschließende Cyclisierung mit Trimethylorthobenzoat gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 erhalten.

- 30 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.43-1.58 m (2H); 1.65-1.86 m (4H); 2.35 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.67 s (3H); 3.94 t (J = 7.5 Hz, 2H); 5.14 s (2H); 6.64 d (J = 2 Hz, 1H); 6.95 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.11 d (J = 8 Hz, 2H); 7.18-7.61 m (12H); 7.74 d (J = 8 Hz, 1H).

Beispiel 165

- 35 **6-[[2-Phenyl-1-[4-(phenylmethoxy)phenyl]-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure**

6-[[2-Phenyl-1-[4-(phenylmethoxy)phenyl]-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 umgesetzt.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.36-1.62 m (4H); 1.65-1.78 m (2H); 2.22 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.92 t (J = 7.5 Hz, 2H); 5.18 s (2H); 6.59 d (J = 2 Hz, 1H); 6.92 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.20 d (J = 8 Hz, 2H); 7.30-7.54 m (12H); 7.66 d (J = 8 Hz, 1H).


- 40

5 **Beispiel 166****6-[[1-(4-Hydroxyphenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure**

6-[[2-Phenyl-1-[4-(phenylmethoxy)phenyl]-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 umgesetzt.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.37-1.79 m (6H); 2.22 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.92 t (J = 7.5 Hz, 2H);
10 6.60 d (J = 2 Hz, 1H); 6.91 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 6.94 d (J = 8 Hz, 2H); 7.20 d (J = 8 Hz, 2H); 7.36 m (3H); 7.52 m (2H); 7.63 d (J = 8 Hz, 1H).

Beispiel 16715 **6-[[2-Phenyl-1-[3-(phenylmethoxy)phenyl]-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester****a) (5-Hydroxy-2-nitrophenyl)[(3-(phenylmethoxy)phenyl)amin**

 1 g 3-Fluor-4-nitrophenol und 3,81 g 3-Benzoyloxylanilin wurden 22 h bei 150°C gerührt. Anschließend wurde in wenig Dichlormethan aufgenommen und direkt an Kieselgel chromatographiert.

20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.10 ppm s (2H); 5.82 s (br) (1H); 6.27 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 6.48 d (J = 2 Hz, 1H); 6.86 m (3H); 7.28-7.48 m (5H); 8.15 d (J = 8 Hz, 1H); 9.52 s (br) (1H); 10.71 s (1H).

b) 6-[[4-Nitro-3-[[3-(phenylmethoxy)phenyl]amino]phenyl]oxy]hexansäuremethylester wurde durch Umsetzung von (5-Hydroxy-2-nitrophenyl)[(3-(phenylmethoxy)phenyl)amin mit
25 6-Bromhexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.40-1.53 m (2H); 1.61-1.82 m (4H); 2.34 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.67 s (3H); 3.88 t (J = 7.5 Hz, 2H); 5.10 s (2H); 6.33 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 6.58 d (J = 2 Hz, 1H); 6.83-6.96 m (3H); 7.28-7.49 m (5H); 8.17 d (J = 8 Hz, 1H); 9.74 s (br).

 **6-[[2-Phenyl-1-[3-(phenylmethoxy)phenyl]-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester**

wurde durch Reduktion von 6-[[4-Nitro-3-[[3-(phenylmethoxy)phenyl]amino]phenyl]oxy]-hexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 und anschließende Cyclisierung mit Trimethylorthobenzoat gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 erhalten.

35 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.45-1.60 m (2H); 1.66-1.88 m (4H); 2.35 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.68 s (3H); 3.93 t (J = 7.5 Hz, 2H); 5.02 s (2H); 6.69 d (J = 2 Hz, 1H); 6.90 m (2H); 6.97 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.11 ddd (J = 8, 2, 2 Hz, 1H); 7.28-7.46 m (9H); 7.78 d (J = 8 Hz, 1H).

Beispiel 168**6-[[2-Phenyl-1-[3-(phenylmethoxy)phenyl]-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure**

40 6-[[2-Phenyl-1-[3-(phenylmethoxy)phenyl]-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 umgesetzt.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.49-1.62 m (2H); 1.67-1.88 m (4H); 2.39 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.93 t (J = 7.5 Hz, 2H); 5.03 s (2H); 6.68 d (J = 2 Hz, 1H); 6.91 m (3H); 6.98 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.12 ddd (J = 8, 2, 2 Hz, 1H); 7.29-7.47 m (8H); 7.57 d (J = 8 Hz, 2H); 7.81 d (J = 8 Hz, 1H).

10 Beispiel 169

6-[[1-(3-Hydroxyphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure

6-[[2-Phenyl-1-[3-(phenylmethoxy)phenyl]-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 umgesetzt.

- $^1\text{H-NMR}$ (D_6 -DMSO): δ = 1.39-1.80 m (6H); 2.23 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.94 t (J = 7.5 Hz, 2H);
15 6.57 d (J = 2 Hz, 1H); 6.74 dd (J = 2, 2 Hz, 1H); 6.84 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 6.94 m (2H); 7.38 m (4H); 7.53 m (2H); 7.66 d (J = 8 Hz, 1H).

Beispiel 170

6-[[1-(3-Hydroxyphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

- 20 6-[[2-Phenyl-1-[3-(phenylmethoxy)phenyl]-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 umgesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (D_6 -DMSO): δ = 1.38-1.80 m (6H); 2.32 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.59 s (3H); 3.94 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.66 d (J = 2 Hz, 1H); 6.74 dd (J = 2, 2 Hz, 1H); 6.83 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 6.93 dd (J = 8, 2 Hz, 2H); 7.38 m (4H); 7.54 m (2H); 7.67 d (J = 8 Hz, 1H).

25

Beispiel 171

6-[[1-(3-Nitrophenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureethylester

wurde durch Umsetzung von 6-Hydroxy-1-(3-nitrophenyl)-2-phenylbenzimidazol (DE 4330959) mit 6-Bromhexansäureethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

Fp. 104-106°C

Beispiel 172

6-[[4-Brom-1-(4-methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

- 35 säuremethylester

a) 4-Brom-6-methoxy-2-phenyl-1*H*-benzimidazol

36,6 g 4-Amino-3-bromo-5-nitroanisole (J. Chem. Soc. 1966, 1769) wurden in 750 ml Ethanol vorgelegt und mit 19,8 g Eisenpulver und 126 ml Essigsäure versetzt. Nachdem 2,5 h bei 55 °C gerührt wurde, wurde mit 350 ml Dichlormethan versetzt und mit 2 N

- 40 Natronlauge basisch gestellt. Nach Filtration über Celite wurde mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und eingedunstet. Das so erhaltene rohe Phenylendiamin wurde

- 5 gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 mit Trimethylorthobenzoat umgesetzt.

Fp. 203-205°C

b) 4-Brom-6-methoxy-1-(4-methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol

- 2,5 g 4-Brom-6-methoxy-2-phenyl-1*H*-benzimidazol und 2,24 g 4-(Methylbenzol)boronsäure wurden mit 1,5 g wasserfreiem Kupfer(II)acetat und circa 3 g Molsieb in 35 ml Pyridin 7 h bei 100°C gerührt. Nach Zusatz von Dichlormethan und Celite wurde eingeeengt und an Kieselgel mit einem Hexan/Ethylacetat-Gemisch chromatographiert.

Fp. 209-210°C

c) 4-Brom-6-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol

- 1,2 g 4-Brom-6-methoxy-1-(4-methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol, 6 ml Essigsäure und 6 ml wäßrige Bromwasserstoffsäure (62%-ig) werden 5,5 h gekocht. Anschließend wird mit Wasser gefällt und der Niederschlag abgesaugt. Dieser wurde anschließend zwischen Ethylacetat und 2 N Natronlauge verteilt. Nach Waschen der organischen Phase mit Wasser wurde eingeeengt.

Fp. 136-137°C

- 20 **6-[[4-Brom-1-(4-methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester**

wurde durch Umsetzung von 4-Brom-6-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol mit 6-Bromhexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

- 25 Fp. 136°C

Beispiel 173

6-[[4-Acetyl-1-(4-methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

- 30 0,5 g 4-Brom-6-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol, 0,37 ml (α -Ethoxyvinyl)tributylzinn und 140 mg Dichlorobis(triphenylphosphin)palladium wurden in 10 ml Toluol 18 h bei 100°C gerührt. Nach Abkühlung wurde 0,25 h mit 2 N wäßriger Salzsäure gerührt. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase mit Wasser geaschen und eingeeengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel mit einem Hexan/Ethylacetat-
- 35 Gemisch chromatographiert.

Fp. 114-115°C

Beispiel 174

6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-5-yl]oxy]hexansäuremethylester

- 5 a) 5-Methoxy-1-(4-methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol
16,8 g 5-Methoxy-2-phenyl-1*H*-benzimidazol (Bull. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna, 11 1953, 42) und 20,4 g 4-(Methylbenzol)boronsäure werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 14 umgesetzt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.45 s (3H); 3.91 s (3H); 6.90 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.12 d (J = 8 Hz, 1H); 7.18 d (J = 8 Hz, 2H); 7.25-7.38 m (6H); 7.57 m (2H).

Außerdem wurde 6-Methoxy-1-(4-methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol erhalten.

b) 5-Hydroxy-1-(4-methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol

wurde aus 5-Methoxy-1-(4-methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6 erhalten.

15 Fp. 270°C

6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-5-yl]oxy]hexansäuremethylester

wurde aus 5-Hydroxy-1-(4-methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol durch Umsetzung mit 6-Bromhexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.48-1.92 m (6H); 2.38 t (J = 7.5 Hz, 2H); 2.46 s (3H); 3.69 s (3H); 4.06 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.89 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.11 d (J = 8 Hz, 1H); 7.18 d (J = 8 Hz, 2H); 7.24-7.37 m (6H); 7.57 m (2H).

Beispiel 175

6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-5-yl]oxy]hexansäure

25 wurde aus 6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-5-yl]oxy]hexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 erhalten.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.41-1.67 m (4H); 1.70-1.83 m (2H); 2.26 t (J = 7.5 Hz, 2H); 2.43 s (3H); 4.05 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.90 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.04 d (J = 8 Hz, 1H); 7.23-7.40 m (8H); 7.52 m (2H); 11.92 s (br.) (1H).

Beispiel 176

6-[[2-Phenyl-1-[4-(thiomethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol-5-yl]oxy]hexansäuremethylester

a) 6-[[2-Phenyl]-1*H*-benzimidazol-5-yl]oxy]hexansäuremethylester

35 4,84 g 2-Phenyl-5-hydroxy-1*H*-Benzimidazol (Izv. Akad. Nauk. SSSR Ser. Chim. 8 1990, 1888) wurde durch Umsetzung mit 6-Bromhexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.43-1.58 m (2H); 1.64-1.87 m (4H); 2.37 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.69 s (3H); 3.94 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.87 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.02 s (br.); 7.40-7.57 m (4H); 8.05 m (2H).

5 **6-[[2-Phenyl-1-[4-(thiomethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol-5-yl]oxy]hexansäuremethylester**

wurde durch Umsetzung von 6-[[2-Phenyl]-1*H*-benzimidazol-5-yl]oxy]hexansäuremethylester mit 4-(Thiomethylbenzol)boronsäure gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 14 erhalten.

10 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.48-1.61 m (2H); 1.66-1.92 m (4H); 2.36 t (J = 7.5 Hz, 2H); 2.54 s (3H); 3.68 s (3H); 4.05 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.90 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.11 d (J = 8 Hz, 1H); 7.22 d (J = 8 Hz, 2H); 7.27-7.49 m (6H); 7.57 m (2H).

Beispiel 177

15 **6-[[2-Phenyl-1-[(4-thiomethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester**

wurde durch Umsetzung von 6-[[2-Phenyl]-1*H*-benzimidazol-5-yl]oxy]hexansäuremethylester mit 4-(Thiomethylbenzol)boronsäure gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 14 erhalten.

20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.45-1.57 m (2H); 1.62-1.86 m (4H); 2.44 t (J = 7.5 Hz, 2H); 2.56 s (3H); 3.66 s (3H); 3.93 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.66 d (J = 2 Hz, 1H); 6.96 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.18-7.39 m (7H); 7.54 m (2H); 7.73 d (J = 8 Hz, 1H).

Beispiel 178

25 **6-[[2-Phenyl-1-(3-thienyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]oxy]hexansäuremethylester**

wurde durch Umsetzung von 6-[[2-Phenyl]-1*H*-benzimidazol-5-yl]oxy]hexansäuremethylester mit Thiophen-3-boronsäure gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 14 erhalten.

30 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.48-1.62 m (2H); 1.66-1.92 m (4H); 2.47 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.68 s (3H); 4.04 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.93 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 6.98 dd (J = 5, 1 Hz, 1H); 7.18 d (J = 8 Hz, 1H); 7.28 dd (J = 3, 1 Hz, 1H); 7.30-7.40 m (4H); 7.46 dd (J = 5, 3 Hz, 1H); 7.60 m (2H).

Beispiel 179

35 **6-[[2-Phenyl-1-(3-thienyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester**

wurde durch Umsetzung von 6-[[2-Phenyl]-1*H*-benzimidazol-5-yl]oxy]hexansäuremethylester mit Thiophen-3-boronsäure gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 14 erhalten.

40 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.45-1.58 m (2H); 1.64-1.87 m (4H); 2.35 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.67 s (3H); 3.97 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.74 d (J = 2 Hz, 1H); 6.95 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.01 dd (J = 5,

- 5 1 Hz, 1H); 7.29 dd (J = 3, 1 Hz, 1H); 7.30-7.38 m (4H); 7.47 dd (J = 5, 3 Hz, 1H); 7.58 m (2H); 7.73 d (J = 8 Hz, 1H).

Beispiel 180

4-[3-[[1-(4-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]phenoxy]butansäure-methylester

a) 6-(3-Methoxyphenoxy)-1-(4-methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol

wurde aus 6-Hydroxy-1-(4-methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol und 3-Methoxybenzolboronsäure gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 14 erhalten.

Fp. 120-122°C

b) 3-[[1-(4-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]phenol

wurde durch Umsetzung von 6-(3-Methoxyphenoxy)-1-(4-methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6 unter Zusatz von 10 mol-% Hexadecyltributylphosphoniumbromid erhalten.

Fp. 252-253°C

4-[3-[[1-(4-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]phenoxy]butansäure-methylester

wurde durch Umsetzung von 3-[[1-(4-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]phenol mit 4-Brombuttersäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.00-2.13 m (2H); 2.43 s (3H); 2.50 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.67 s (3H); 3.93 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.44-6.62 m (3H); 6.95 d (J = 2 Hz, 1H); 7.06 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.12-7.22 m (3H); 7.25-7.39 m (5H); 7.59 m (2H); 7.87 d (J = 8 Hz, 1H).

Beispiel 181

4-[4-[[1-(4-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]phenoxy]butansäure-methylester

a) 6-(4-Methoxyphenoxy)-1-(4-methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol

wurde aus 6-Hydroxy-1-(4-methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol und 4-Methoxybenzolboronsäure gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 14 erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.44 s (3H); 3.79 s (3H); 6.82-6.98 m (5H); 7.01 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.17 d (J = 8 Hz, 2H); 7.25-7.41 m (5H); 7.57 m (2H); 7.82 d (J = 8 Hz, 1H).

b) 4-[[1-(4-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]phenol

wurde durch Umsetzung von 6-(3-Methoxyphenoxy)-1-(4-methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6 unter Zusatz von 10 mol-%

Hexadecyltributylphosphoniumbromid erhalten.

- 5 ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2.38 s (3H); 6.61 d (J = 2 Hz, 1H); 6.74 d (J = 8 Hz, 2H); 6.86 d (J = 8 Hz, 2H); 6.91-7.01 m (2H); 7.22-7.41 m (6H); 7.49 m (2H); 7.75 d (J = 8 Hz, 1H); 9.32 s (1H).

4-[4-[[1-(4-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]phenoxy]butansäuremethylester

- 10 wurde durch Umsetzung von 4-[[1-(4-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]phenol mit 4-Brombuttersäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.03-2.16 m (2H); 2.42 s (3H); 2.53 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.69 s (3H); 3.97 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.78-6.94 m (5H); 6.99 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.16 d (J = 8, Hz, 2H);

- 15 7.24-7.38 m (5H); 7.57 m (2H); 7.79 d (J = 8 Hz, 1H).

Beispiel 182

[4-[[1-(4-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]phenoxy]essigsäuremethylester

- 20 wurde durch Umsetzung von 4-[[1-(4-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]phenol mit Bromessigsäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.43 s (3H); 3.82 s (3H); 4.61 s (2H); 6.78-6.96 m (5H); 7.00 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.14 d (J = 8, Hz, 2H); 7.23-7.38 m (5H); 7.56 m (2H); 7.80 d (J = 8 Hz, 1H).

25

Beispiel 183

4-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]butansäuremethylester

wurde durch Umsetzung von 1,2-Diphenyl-6-hydroxy-1*H*-benzimidazol mit 4-Brombutansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 erhalten.

- 30 Fp. 107-110°C

Beispiel 184: Hemmung der Mikroglia-Aktivierung

- 35 Zur *in vitro* Darstellung von Aβ-aktivierten Mikroglia werden primäre Ratten-Mikroglia mit synthetischem Aβ Peptid inkubiert:

Zur Simulierung von Aβ-Ablagerungen wird synthetisches Aβ Peptid auf 96-Loch Gewebekulturplatten eingetrocknet. Dazu wird eine Peptidstammlösung von 2mg/ml H₂O 1:50 in H₂O verdünnt. Zur Beschichtung der 96-Loch Platten werden 30μL dieser

- 40 verdünnten Peptidlösung/Loch eingesetzt und über Nacht bei Raumtemperatur eingetrocknet.

- 5 Primäre Rattenmikroglia werden von gemischten Gliakulturen geerntet, die von P3 Rattenhirnen gewonnen wurden. Zu Herstellung von gemischten Gliakulturen werden die Hirne von 3 Tage alten Ratten entnommen und von Hirnhäuten befreit. Die Zellvereinzelung wird durch Trypsinisierung erreicht (0,25 % Trypsinlösung, 15 Min 37°C)). Nach Abtrennung von nicht-verdauten Gewebefragmenten mit Hilfe eines 40µm Nylonnetzes werden die
- 10 isolierten Zellen abzentrifugiert (800 rpm/10 Min). Das Zellpellet wird in Kulturmedium resuspendiert und in 100ml Gewebekulturflaschen überführt. (1 Hirn/ Gewebekulturflasche). Die Kultivierung der Zellen erfolgt über einen Zeitraum von 5-7 Tagen in Dulbeccos modified Eagle Medium (DMEM, mit Glutamin), supplementiert mit Penicillin (50 U/ml), Streptomycin (40µg/ml) und 10 % (v/v) fötalem Kälber Serum (FCS)
- 15 bei 37°C und 5% CO₂. Während dieser Inkubation wird ein adhäsiver Zellrasen gebildet, der hauptsächlich aus Astrozyten besteht. Mikroglia proliferieren als nicht-oder schwach-adhesive Zellen auf diesem und werden über Schüttelinkubation abgeerntet (420 Umdrehungen/Min, 1Std).
- 20 Zur Aktivierung der Mikroglia durch Aβ-Peptid werden 2,5 mal 10⁴ Mikroglia/Loch auf Aβ-beschichtete Gewebekulturplatten ausgesät und über einen Zeitraum von 7 Tagen in DMEM (mit Glutamin), supplementiert mit Penicillin (50 U/ml), Streptomycin (40µg/ml) und 10 % (v/v) fötalem Kälber Serum (FCS) bei 37°C und 5% CO₂ inkubiert. Am Tag 5 erfolgt die Zugabe einer erfindungsgemäßen Verbindung in verschiedenen Konzentrationen (0,1,
- 25 0,3,1,3, und 10µM).
- Zur Quantifizierung der Mikroglia-Reaktivität wird am Kultivierungstag 7 die metabolische Aktivität über die Reduktion von MTS (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3carboxymethoxyphenyl)-2-(sulfophenyl)-2H-tetrazolium), Owen's Reagenz, Baltrop, J.A. et al. Bioorg. & Med. Chem. Lett 1, 6111 (1991)) gemessen. Die Prozent Inhibition bezieht
- 30 sich auf eine nur mit DMSO behandelte Kontrolle. Die erfindungsgemäßen Verbindungen inhibieren die Mikroglia-Aktivierung

Beispiel 185: Zerebraler Hirninfarkt in der Ratte (MCAO-Modell)

- 35 Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in einem Tiermodell für zerebrale Ischämie (Schlaganfall), dem MCAO (permanent middle cerebral artery occlusion) Modell, auf *in vivo* Aktivität hin getestet. Durch einseitigen Verschluss der mittleren Hirnarterie (MCA) wird ein Hirninfarkt ausgelöst, der auf der Unterversorgung des entsprechenden Hirnbereiches mit Sauerstoff und Nährstoffen beruht. Folge dieser Unterversorgung ist ein ausgeprägter
- 40 Zelluntergang sowie, nachfolgend, eine starke Mikroglia-Aktivierung. Diese Mikroglia-Aktivierung erreicht allerdings erst nach mehreren Tagen ihr Maximum und kann über mehrere Wochen anhalten. Zur Testung der Substanzen wurden die erfindungsmäßigen

5 Verbindungen 1-6 Tage nach Okklusion intraperitoneal appliziert. Die Tiere wurden am Tag
7 perfundiert und getötet. Das Ausmaß der Mikroglia-Aktivierung wurde durch eine
modifizierte immunhistochemische Methode gemessen. Dazu wurden Vibratom-Schnitte
von fixierten Gehirnen mit Antikörper inkubiert, die den CR3 Komplement-Rezeptor bzw
den MHCII Komplex auf aktivierten Mikroglia erkennen. Die Quantifizierung der primären
10 Antikörperbindung erfolgte durch eine Enzym-gekoppeltes Detektionssystem.
Die Behandlung mit den erfindungsgemäßen Verbindungen führte zu einer signifikanten
Reduktion der Mikroglia-Aktivierung in der vom Hirninfarkt betroffenen Hirnhemisphäre. Die
Reduktion betrug mindestens 20 % .

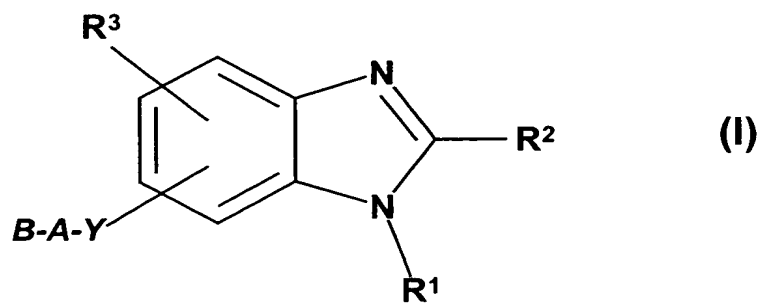
15 **Beispiel 186: Aktivierung von Makrophagen**

Zur Testung des Substanzen an Makrophagen/Monozyten wurden LPS-aktivierte THP-1
Zellen eingesetzt. Dazu wurden 2,5 x10⁶ Zellen/ml in RPMI Medium (RPMI 1640 +
10%FCS) ausgesät. Die erfindungsmäßigen Verbindungen wurden in einer Konzentration
von 5µM hinzugegeben und für 30 Minuten vorinkubiert. Die Stimulation der Zellen erfolgte
20 über Nacht bei 37°C mit 1µg/ml LPS . Danach wurde das Medium geerntet und die TNF α –
Menge quantitativ bestimmt. Die Behandlung der Zellen mit den erfindungsmäßigen
Substanzen führte zu einer Reduktion der TNF α Menge von mindestens 30%.

5 Ansprüche

1. Benzimidazole der allgemeinen Formel I, deren tautomere oder isomere Formen oder Salze

10



worin

R¹ eine mono- oder bicyclische Arylgruppe oder eine mono- oder bicyclische 5-10 gliedrige Heteroarylgruppe mit 1-4 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus N, S oder O, wobei die genannte Aryl-oder Heteroarylgruppe mit bis zu drei der folgenden Substituenten unabhängig voneinander substituiert sein kann:

F, Cl, Br, I,

C(NH)NH₂, C(NH)NHR⁴, C(NH)NR⁴R⁴, C(NR⁴)NH₂, C(NR⁴)NHR⁴, C(NR⁴)NR⁴R⁴,

XOH, XOR⁴, XOCOR⁴, XOCONHR⁴, XOCOOR⁴,

XCOR⁴, XC(NOH)R⁴, XC(NOR⁴)R⁴, XC(NO(COR⁴))R⁴

XCN, XCOOH, XCOOR⁴, XCONH₂, XCONR⁴R⁴, XCONHR⁴, XCONHOH,

XCONHOR⁴, XCOSR⁴

XSR⁴, XSOR⁴, XSO₂R⁴,

SO₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂NR⁴R⁴,

NO₂, XNH₂, XNHR⁴, XNR⁴R⁴, XNHSO₂R⁴, XN(SO₂R⁴) SO₂R⁴, XNR⁴SO₂R⁴,

XNHCOR⁴, XNHCOOR⁴, XNHCONHR⁴, Tetrahydro-2,5-dioxopyrrol-1-yl, 2,5-

Dihydro-2,5-dioxopyrrol-1-yl, 2,7-Dihydro-2,7-dioxoisindol-1-yl, R⁴,

wobei zwei Substituenten an R¹, wenn sie zueinander orthoständig sind, so

miteinander verknüpft sein können, daß sie gemeinsam Methylendiylbisoxy,

Ethan-1,2-diylbisoxy, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl bilden,

R^2 eine mono- oder bicyclische Arylgruppe oder eine mono- oder bicyclische 5-10 gliedrige Heteroarylgruppe mit 1-4 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus N, S oder O, wobei die genannte Aryl-oder Heteroarylgruppe mit bis zu drei der folgenden Substituenten unabhängig voneinander substituiert sein kann:

F, Cl, Br, I,

XOH, XOR⁴, XOCOR⁴, XOCONHR⁴, XOCOOR⁴,

XCOR⁴, XC(NOH)R⁴, XC(NOR⁴)R^{4'}, XC(NO(COR⁴))R^{4'},

XCOOH, XCOOR⁴, XCONH₂, XCONHR⁴, XCONR⁴R^{4'}, XCONHOH, XCONHOR⁴, XCOSR⁴,

XSR⁴, XSOR⁴, XSO₂R⁴, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂NR⁴R^{4'},

NO₂, XNHR⁴, XNR⁴R^{4'}, XNHSO₂R⁴, XN(SO₂R⁴) SO₂R^{4'}, XNR⁴SO₂R^{4'}, Tetrahydro-2,5-dioxopyrrol-1-yl, 2,5-Dihydro-2,5-dioxopyrrol-1-yl, 2,7-Dihydro-2,7-dioxoisindol-1-yl, R⁴,

wobei zwei Substituenten an R^2 , wenn sie zueinander orthoständig sind, so miteinander verknüpft sein können, daß sie gemeinsam Methylendiylbisoxy, Ethan-1,2-diylbisoxy, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl bilden,

R^3 ein oder zwei Substituenten, die unabhängig voneinander:

Wasserstoff,

F, Cl, Br, I,

XOH, XOR⁴, XOCOR⁴, XOCONHR⁴, XOCOOR⁴,

XCOR⁴, XC(NOH)R⁴, XC(NOR⁴)R^{4'}, XC(NO(COR⁴))R^{4'}

XCN, XCOOH, XCOOR⁴, XCONH₂, XCONHR⁴, XCONR⁴R^{4'}, XCONHOH,

XCONHOR⁴, XCOSR⁴, XSR⁴, XSOR⁴, XSO₂R⁴, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂NR⁴R^{4'},

NO₂, XNH₂, XNHR⁴, XNR⁴R^{4'},

XNHSO₂R⁴, XNR⁴SO₂R^{4'}, XN(SO₂R⁴) SO₂R^{4'},

XNHCOOR⁴, XNHCOOR⁴, XNHCONHR⁴, Tetrahydro-2,5-dioxopyrrol-1-yl, 2,5-

Dihydro-2,5-dioxopyrrol-1-yl, 2,7-Dihydro-2,7-dioxoisindol-1-yl, oder R⁴ sein

können, wobei zwei Substituenten R^3 , wenn sie zueinander orthoständig sind, so miteinander verknüpft sein können, daß sie gemeinsam Methylendiylbisoxy,

Ethan-1,2-diylbisoxy, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl bilden,

R^4 und $R^{4'}$ unabhängig voneinander C₁₋₄ Perfluoralkyl, C₁₋₆ Alkyl, C₂₋₆ Alkenyl, C₂₋₆ Alkynyl, C₃₋₇ Cycloalkyl, (C₁₋₃ Alkyl-C₃₋₇ Cycloalkyl), C₁₋₃ Alkylaryl, C₁₋₃ Alkylheteroaryl, Aryl oder 5-10 gliedriges Heteroaryl mit 1-4 N-, S- oder O-Atomen, wobei die Aryl- und Heteroarylgruppen mit ein oder zwei Substituenten aus der

Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CH₃, C₂H₅, NO₂, OCH₃, OC₂H₅, CF₃, C₂F₅ substituiert sein können oder auch eine annelierte Methylendioxy- oder 1,2-Ethylendioxygruppe tragen können, und weiterhin in einem 4- oder 5-gliedrigen Cycloalkylring ein Ringglied ein N und in einem 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylring ein oder zwei Ringglieder N oder auch ein Ringglied N und ein anderes O darstellen können, wobei die Verknüpfung mit einem dem Ring benachbarten Kohlenstoffatom auch über gegebenenfalls vorhandene Ringstickstoffe erfolgen kann,

- A** C₁₋₁₀ Alkyl, C₂₋₁₀ Alkenyl, C₂₋₁₀ Alkinyl, (C₀₋₅ Alkyl-C₃₋₇ Cycloalkyl-C₀₋₅ Alkyl), (C₀₋₅ Alkylaryl -C₀₋₅ Alkyl), (C₀₋₅ Alkyl-Heteroaryl-C₀₋₅ Alkyl),
wobei die Aryl- und Heteroarylgruppen mit ein oder zwei Substituenten aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CH₃, C₂H₅, NO₂, OCH₃, OC₂H₅, CF₃, C₂F₅ substituiert sein können,
wobei in einem 4- oder 5-gliedrigen Cycloalkylring ein Ringglied ein N und in einem 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylring ein oder zwei Ringglieder N oder ein Ringglied N und ein anderes O darstellen können, wobei die Verknüpfung des Cycloalkylringes mit einem benachbarten Kohlenstoffatom auch über gegebenenfalls vorhandene Ringstickstoffe erfolgen kann,
wobei in den oben genannten aliphatischen Ketten (C₁₋₁₀ Alkyl, C₂₋₁₀ Alkenyl, C₂₋₁₀ Alkiny) ein Kohlenstoffatom oder zwei Kohlenstoffatome, die durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind, gegen O, NH, NR⁴, NCOR⁴, NSO₂R⁴ ausgetauscht sein können, mit der Maßgabe, daß die Austauschposition innerhalb der aliphatischen Kette für den Fall, daß Y nicht eine Bindung bedeutet, durch mindestens 2 Kohlenstoffatome von Y getrennt sind und daß die Austauschposition nicht zu gegebenenfalls vorhandenen Doppel- oder Dreifachbindungen benachbart ist, und wobei Alkyl- oder Cycloalkylgruppen mit bis zu zwei Substituenten aus F, OH, OR⁴, OCOR⁴, =O, NH₂, NR⁴R^{4'}, NHCOR⁴, NHCOOR⁴, NHCONHR⁴, NHSO₂R⁴ SH, SR⁴ substituiert sein können, wobei ausgeschlossen ist, daß, mit Ausnahme von Fluor, zwei dieser Substituenten an demselben Kohlenstoff gebunden sind, und daß die so substituierten Kohlenstoffe neben einem Heteroatom stehen und/oder ungesättigt sind,
- B** OH, OCOR⁴, OCONHR⁴, OCOOR⁴,
COR⁴, C(NOH)R⁴, C(NOR⁴)R^{4'}, C(NO(COR⁴))R^{4'},
COOH, COOR⁴, CONH₂, CONHNH₂, CONHR⁴, CONR⁴R^{4'}, CONHOH, CONHOR⁴,

SO_3H , SO_2NH_2 , SO_2NHR^4 , $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^{4'}$,

PO_3H , $\text{PO}(\text{OH})(\text{OR}^4)$, $\text{PO}(\text{OR}^4)(\text{OR}^{4'})$, $\text{PO}(\text{OH})(\text{NHR}^4)$, $\text{PO}(\text{NHR}^4)(\text{NHR}^{4'})$,

Tetrazolyl,

jeweils gebunden an ein Kohlenstoffatom der Gruppe **A**,

wobei wenn die Gruppe **B** für OH oder ein Alkoholderivat steht und an ein

aliphatisches Kohlenstoff der Gruppe **A** gebunden ist, ein gegebenenfalls in **A**

vorhandenes Heteroatom durch mindestens zwei Kohlenstoffe von **B** getrennt ist,

oder die gesamte Gruppe **Y-A-B** $\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^4)(\text{SO}_2\text{R}^{4'})$ oder NHSO_2R^4 ,

X eine Bindung, CH_2 , $(\text{CH}_2)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)$, $(\text{CH}_2)_3$, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$,
 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$,

Y eine Bindung, O, S, SO, SO_2 , NH, NR^4 , NCOR^4 , NSO_2R^4 ,

5 bedeuten,

mit der Maßgabe,

daß, wenn der Substituent R^2 einen stickstoffhaltigen Heterocyclus enthält, dieser

Heterocyclus nicht am Iminstickstoff mit H, Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl substituiert

10 ist,

daß in gegebenenfalls vorhandenen Gruppen XNHR^4 oder $\text{XNR}^4\text{R}^{4'}$ des Substituenten R^2
 R^4 und/oder $\text{R}^{4'}$ nicht C_{1-4} -Alkyl bedeutet,

15 daß nicht alle Substituenten R^3 Wasserstoff bedeuten und gleichzeitig **B** für OH steht,

daß **B-A-Y** nicht für CH_2OH steht,

daß **B** nicht für OH, OCOCH_3 oder für COOH steht, wenn gleichzeitig **Y** für S steht und der

20 Substituent **B-A-Y** an C-6 des Benzimidazols gebunden ist und

daß nicht gleichzeitig **B** COOH, SO_3H , PO_3H_2 oder Tetrazolyl bedeutet und R^1 und R^2

unabhängig voneinander Heteroaryl oder Phenyl bedeuten, wobei die Phenylgruppe

unsubstituiert oder einfach mit XOR^4 , XOCOR^4 , XCOOH , XCONH_2 , NO_2 , XNH_2 , XNHSO_2R^4

25 oder XNHCOR^4 substituiert ist oder die Phenylgruppe mit 1 oder 2 Halogenatomen aus der
 Gruppe bestehen aus F, Cl, Br, J substituiert ist,.

5

2. Benzimidazol nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

R^1 eine mono- oder bicyclische Arylgruppe oder eine monocyclische 5-6 gliedrige Heteroarylgruppe mit 1-2 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus N, S oder O bedeutet, wobei die genannte Aryl-oder Heteroarylgruppe mit bis zu drei der folgenden Substituenten unabhängig voneinander substituiert sein kann:

F, Cl, Br, $XCOR^4$, XCN , $XCOOH$, $XCOOR^4$, $XCONH_2$, $XCONR^4R^4$, $XCONHR^4$, $XCONHOH$, $XCONHOR^4$, $XCOSR^4$, XSR^4 , NO_2 , $XNHR^4$, XNR^4R^4 , R^4 ,
wobei zwei Substituenten an R^1 , wenn sie zueinander orthoständig sind, so miteinander verknüpft sein können, daß sie gemeinsam Methylendiylbisoxo, Ethan-1,2-diylbisoxo, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl bilden.

3. Benzimidazol nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß

R^2 eine mono- oder bicyclische Arylgruppe oder eine monocyclische 5-6 gliedrige Heteroarylgruppe mit 1-2 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus N, S oder O bedeutet, wobei die genannte Aryl-oder Heteroarylgruppe mit bis zu drei der folgenden Substituenten unabhängig voneinander substituiert sein kann:

F, Cl, Br,
 XOH , XOR^4 , $XOCOR^4$, $XOCONHR^4$, $XOCOOR^4$,
 $XCOR^4$, $XC(NOHR^4)R^4$, $XC(NOR^4)R^4$, $XC(NO(COR^4))R^4$,
 $XCOOH$, $XCOOR^4$, $XCONH_2$, $XCONHR^4$, $XCONR^4R^4$, $XCONHOH$, $XCONHOR^4$,
 $XCOSR^4$,
 XSR^4 , $XSOR^4$, XSO_2R^4 , SO_2NH_2 , SO_2NHR^4 , $SO_2NR^4R^4$,
 NO_2 , $XNHR^4$, XNR^4R^4 , $XNHSO_2R^4$, $XN(SO_2R^4)SO_2R^4$, $XNR^4SO_2R^4$, R^4 ,
wobei zwei Substituenten an R^2 , wenn sie zueinander orthoständig sind, so miteinander verknüpft sein können, daß sie gemeinsam Methylendiylbisoxo, Ethan-1,2-diylbisoxo, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl bilden.

10

4. Benzimidazol nach einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, daß

R^3 ein oder zwei Substituenten, die unabhängig voneinander:

Wasserstoff, F, Cl, Br,
 XOH , XOR^4 , $XOCOR^4$, $XOCONHR^4$, $XOCOOR^4$,

XCOR^4 , $\text{XC}(\text{NOH})\text{R}^4$, $\text{XC}(\text{NOR}^4)\text{R}^4$, $\text{XC}(\text{NO}(\text{COR}^4))\text{R}^4$
 XCN , XSR^4 , XSOR^4 , XSO_2R^4 , SO_2NH_2 , SO_2NHR^4 , $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^4$,
 NO_2 , XNH_2 , XNHR^4 , XNR^4R^4 ,
 $\text{XNH}\text{SO}_2\text{R}^4$, $\text{XNR}^4\text{SO}_2\text{R}^4$, $\text{XN}(\text{SO}_2\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}^4$,
 XNHCOR^4 , XNHCOOR^4 , XNHCONHR^4 , oder R^4 sein können, wobei zwei
 Substituenten R^3 , wenn sie zueinander orthoständig sind, so miteinander verknüpft
 sein können, daß sie gemeinsam Methylendiylbisoxo, Ethan-1,2-diylbisoxo,
 Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl bilden,
 bedeutet.

5

5. Benzimidazol nach einem der Ansprüche 1-4, dadurch gekennzeichnet, daß

A C_{1-10} Alkyl, C_{2-10} Alkenyl, C_{2-10} Alkynyl oder (C_{0-5} Alkyl- C_{3-7} Cycloalkyl- C_{0-5} Alkyl)
 bedeutet, wobei in einem 4- oder 5-gliedrigen Cycloalkylring ein Ringglied ein N
 und in einem 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylring ein oder zwei Ringglieder N oder
 ein Ringglied N und ein anderes O darstellen können, wobei die Verknüpfung des
 Cycloalkylringes mit einem benachbarten Kohlenstoffatom auch über
 gegebenenfalls vorhandene Ringstickstoffe erfolgen kann,
 wobei in den oben genannten aliphatischen Ketten (C_{1-10} Alkyl, C_{2-10} Alkenyl, C_{2-10}
 Alkynyl) ein Kohlenstoffatom oder zwei Kohlenstoffatome, die durch mindestens
 zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind, gegen O, NH, NR^4 , NCOR^4 ,
 NSO_2R^4 ausgetauscht sein können, mit der Maßgabe, daß die Austauschposition
 innerhalb der aliphatischen Kette für den Fall, daß Y nicht eine Bindung
 bedeutet, durch mindestens 2 Kohlenstoffatome von Y getrennt sind und daß die
 Austauschposition nicht zu gegebenenfalls vorhandenen Doppel- oder
 Dreifachbindungen benachbart ist,
 und wobei Alkyl- oder Cycloalkylgruppen mit bis zu zwei Substituenten aus F, OH,
 OR^4 , OCOR^4 , $=\text{O}$, NH_2 , NR^4R^4 , NHCOR^4 , NHCOOR^4 , NHCONHR^4 , $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^4$ SH,
 SR^4 substituiert sein können, wobei ausgeschlossen ist, daß, mit Ausnahme von
 Fluor, zwei dieser Substituenten an demselben Kohlenstoff gebunden sind, und
 daß die so substituierten Kohlenstoffe neben einem Heteroatom stehen und/oder
 ungesättigt sind.

6. Benzimidazol nach einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, daß

B OH, OCOR^4 , OCONHR^4 , OCOOR^4 ,
 COOH , COOR^4 , CONH_2 , CONHNH_2 , CONHR^4 , CONR^4R^4 , CONHOH , CONHOR^4
 oder Tetrazolyl,

jeweils gebunden an ein Kohlenstoffatom der Gruppe **A**,
wobei wenn die Gruppe **B** für OH oder ein Alkoholderivat steht und an ein
aliphatisches Kohlenstoff der Gruppe **A** gebunden ist, ein gegebenenfalls in **A**
vorhandenes Heteroatom durch mindestens zwei Kohlenstoffe von **B** getrennt ist,
bedeutet.

5

7. Benzimidazol nach einem der Ansprüche 1-6, dadurch gekennzeichnet, daß

X eine Bindung oder Methylen bedeutet.

10 8. Benzimidazol nach einem der Ansprüche 1-7, dadurch gekennzeichnet, daß

Y eine Bindung, O, S, NH, NR⁴, NCOR⁴ oder NSO₂R⁴
bedeutet.

9. [(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]essigsäureisopropylester

3-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]propansäuremethylester

2-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]propansäuremethylester

15 4-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]butansäureisopropylester

Essigsäure-[4-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]but-1-yl]ester

5-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]pentansäureisopropylester

6-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäuremethylester

6-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäureisopropylester

20 6-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexanamid

N-Methoxy-6-[(1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäureamid

N-(Phenylmethoxy)-6-[(1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäureamid

N-Hydroxy-6-[(1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäureamid

7-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]heptansäuremethylester

25 6-[[1-(3-Nitrophenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester

6-[[2-Phenyl-1-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure-
methylester

6-[[2-Phenyl-1-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure-
isopropylester

30 6-[[1-(3-Cyanophenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

6-[[1-(3-Cyanophenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester

6-[[1-(3-Cyanophenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure

6-[[1-(4-Cyanophenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

6-[[1-(4-Cyanophenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester

- 5 6-[[1-(3-Chlorphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
 6-[[1-(3-Chlorphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester
 6-[[1-(4-Chlorphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
 6-[[1-(4-Chlorphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester
 6-[[1-(3-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
 10 6-[[1-(3-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester
 6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
 6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester
 6-[[1-(3,4-Dimethylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
 6-[[1-(3,5-Dimethylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
 15 6-[[1-(3,5-Dimethylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester
 6-[[1-(3-Methoxyphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
 6-[[1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
 6-[[1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
 6-[[1-[3,4-(Methylendioxy)phenyl]-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure-
 20 methylester
 6-[[1-[3,4-(Methylendioxy)phenyl]-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
 6-[[2-Phenyl-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure-
 methylester
 6-[[2-Phenyl-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
 25 6-[[2-Phenyl-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexan-
 säureisopropylester
 6-[[1-[4-(*N,N*-Dimethylamino)phenyl]-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure-
 methylester
 6-[[1-[4-(*N,N*-Dimethylamino)phenyl]-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
 30 6-[[1-Phenyl-2-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure-
 methylester
 6-[[1-Phenyl-2-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure-
 isopropylester
 6-[[2-(3-Chlorphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
 35 6-[[2-(3-Chlorphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester
 6-[[2-(4-Chlorphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
 6-[[2-(4-Chlorphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester
 6-[[2-(3-Methylphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
 6-[[2-(3-Methylphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester
 40 6-[[2-(4-Methylphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
 6-[[2-(4-Methylphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester

- 5 6-[[1-Phenyl-2-(4-pyridinyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
 6-[(1,2-Diphenyl-5-nitro-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäuremethylester
 6-[(1,2-Diphenyl-5-nitro-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäureisopropylester
 6-[[5-(Acetyl-amino)-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
 6-[(5-Amino-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäureisopropylester
- 10 6-[[5-[[4-(Bromphenyl)sulfonyl]amino]-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester
 6-[(5-Amino-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäuremethylester
 6-[[5-[[4-(Chlorphenyl)sulfonyl]amino]-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
- 15 6-[[5-[[4-(Chlorphenyl)sulfonyl]amino]-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester
 6-[[1,2-Diphenyl-5-[[3-methylphenyl)sulfonyl]amino]-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester
 6-[[1,2-Diphenyl-5-[[4-methylphenyl)sulfonyl]amino]-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester
- 20 6-[[1,2-Diphenyl-5-[[4-methoxyphenyl)sulfonyl]amino]-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester
 6-[[1,2-Diphenyl-5-[[[4-(trifluormethyl)phenyl)sulfonyl]amino]-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester
- 25 6-[[5-[[4-(Acetyl-amino)phenyl)sulfonyl]amino]-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester
 6-[[5-[[Bis(3-chlorphenyl)sulfonyl]amino]-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester
 6-[[1,2-Diphenyl-5-[(propylsulfonyl)amino]-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester
- 30 6-[[5-[(Benzylsulfonyl)amino]-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureisopropylester
 2-[2-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]ethoxy]essigsäuremethylester
 3-[2-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]ethoxy]propansäuremethylester
- 35 (E/Z)-5-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)pent-4-ensäuremethylester
 5-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)pentansäuremethylester
 (E/Z)-6-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)hex-5-ensäuremethylester
 6-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)hexansäuremethylester
 (E/Z)-7-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)hept-6-ensäuremethylester
- 40 7-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)heptansäuremethylester
 6-[[2-Phenyl-1-[3-(phenylmethoxy)phenyl]-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure

- 5 6-[[1-(3-Hydroxyphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
 6-[[1-(3-Hydroxyphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
 6-[[1-(3-Nitrophenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäureethylester
 6-[[4-Acetyl-1-(4-methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexan-
 säuremethylester
- 10 6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-5-yl]oxy]hexansäuremethylester
 6-[[2-Phenyl-1-[4-(thiomethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol-5-yl]oxy]hexansäuremethylester
 6-[[2-Phenyl-1-[(4-thiomethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
 6-[[2-Phenyl-1-(3-thienyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]oxy]hexansäuremethylester
 6-[[2-Phenyl-1-(3-thienyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
- 15 4-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]butansäuremethylester
 6-[*N*-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)-*N*-(4-methylphenylsulfonyl)amino]hexansäure-
 methylester
- 6-[[3-(3,4-Ethylendioxyphenyl)amino-4-nitrophenyl]oxy]hexansäuremethylester
 6-[[3-(3,4-Ethylendioxyphenyl)amino-4-nitrophenyl]oxy]hexansäure
- 20 *N*-(Phenylmethoxy)-6-[[2-Phenyl-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]-
 hexansäureamid
N,N-Dimethyl-6-[(1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexanamid
N-Isopropyl-6-[(1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexanamid
 6-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]-1-pyrrolidin-1-ylhexan-1-on
- 25 5-[[5-[[4-Chlorphenyl]sulfonyl]amino]-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]pentan-
 säuremethylester
 6-[[5-[[4-Chlorphenyl]sulfonyl]amino]-1-(4-methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-
 yl]oxy]hexansäuremethylester
 6-[[5-[[4-Chlorphenyl]sulfonyl]amino]-1-(4-methoxyphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-
 yl]oxy]hexansäuremethylester
- 6-[[*N*-[2-Phenyl-1-(4-methoxyphenyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]-*N*-(4-
 chlorphenylsulfonyl)amino]hexansäuremethylester
 6-[[*N*-[2-Phenyl-1-(4-methoxyphenyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]amino]hexansäure-
 methylester
- 35 6-[[4-(Acetyloxy)-1-(4-methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexan-
 säuremethylester
 6-[[4-Hydroxy-1-(4-methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexan-
 säuremethylester
 6-[[4-Hydroxy-1-(4-methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
- 40 6-[[7-Methyl-1-(4-methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexan-
 säuremethylester

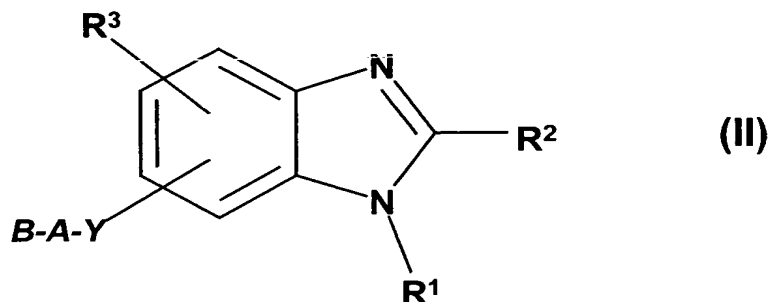
5

10. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1-9 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Verhütung von Krankheiten, die mit einer Mikroglia-Aktivierung assoziiert sind.

10

11. Pharmazeutisches Mittel dadurch gekennzeichnet, daß es eine oder mehrere Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-9 und einen oder mehrere Trägerstoffe enthält

- 15 12. Verwendung eines Benzimidazols der allgemeinen Formel II



worin

- R^1 eine mono- oder bicyclische Arylgruppe oder eine mono- oder bicyclische 5-10 gliedrige Heteroarylgruppe mit 1-4 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus N, S oder O, wobei die genannte Aryl- oder Heteroarylgruppe mit bis zu drei der folgenden Substituenten unabhängig voneinander substituiert sein kann:

F, Cl, Br, I,

$C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^4$, $C(NH)NR^4R^4$, $C(NR^4)NH_2$, $C(NR^4)NHR^4$, $C(NR^4)NR^4R^4$,

XOH , XOR^4 , $XOCOR^4$, $XOCONHR^4$, $XOCOOR^4$,

$XCOR^4$, $XC(NOH)R^4$, $XC(NOR^4)R^4$, $XC(NO(COR^4))R^4$

XCN , $XCOOH$, $XCOOR^4$, $XCONH_2$, $XCONR^4R^4$, $XCONHR^4$, $XCONHOH$,

$XCONHOR^4$, $XCOSR^4$

XSR^4 , $XSOR^4$, XSO_2R^4 ,

SO_2NH_2 , SO_2NHR^4 , $SO_2NR^4R^4$,

NO_2 , XNH_2 , $XNHR^4$, XNR^4R^4 , $XNH SO_2R^4$, $XN(SO_2R^4)(SO_2R^4)$, $XNR^4SO_2R^4$,

$XNH COR^4$, $XNH COOR^4$, $XNH CONHR^4$, Tetrahydro-2,5-dioxopyrrol-1-yl, 2,5-

Dihydro-2,5-dioxopyrrol-1-yl, 2,7-Dihydro-2,7-dioxoisindol-1-yl, R^4 ,

wobei zwei Substituenten an R^1 , wenn sie zueinander orthoständig sind, so

miteinander verknüpft sein können, daß gemeinsam Methylen-diylbisoxo, Ethan-1,2-diylbisoxo, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl bilden,

R² eine mono- oder bicyclische Arylgruppe oder eine mono- oder bicyclische 5-10 gliedrige Heteroarylgruppe mit 1-4 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus N, S oder O, wobei die genannte Aryl-oder Heteroarylgruppe mit bis zu drei der folgenden Substituenten unabhängig voneinander substituiert sein kann:

F, Cl, Br, I,

C(NH)NH₂, C(NH)NHR⁴, C(NH)NR⁴R^{4'}, C(NR⁴)NH₂, C(NR⁴)NHR^{4'}, C(NR⁴)NR⁴R^{4'},
XOH, XOR⁴, XOCOR⁴, XOCONHR⁴, XOCOOR⁴,

XCOR⁴, XC(NOH)R⁴, XC(NOR⁴)R^{4'}, XC(NO(COR⁴))R^{4'}

XCN, XCOOH, XCOOR⁴, XCONH₂, XCONR⁴R^{4'}, XCONHR⁴, XCONHOH,

XCONHOR⁴, XCOSR⁴

XSR⁴, XSOR⁴, XSO₂R⁴,

SO₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂NR⁴R^{4'},

NO₂, XNH₂, XNHR⁴, XNR⁴R^{4'}, XNHSO₂R⁴, XN(SO₂R⁴)(SO₂R^{4'}), XNR⁴SO₂R^{4'},

XNHCOR⁴, XNHCOOR⁴, XNHCONHR⁴, Tetrahydro-2,5-dioxopyrrol-1-yl, 2,5-

Dihydro-2,5-dioxopyrrol-1-yl, 2,7-Dihydro-2,7-dioxoisindol-1-yl, R⁴,

wobei zwei Substituenten an **R²**, wenn sie zueinander orthoständig sind, so miteinander verknüpft sein können, daß gemeinsam Methylen-diylbisoxo, Ethan-1,2-diylbisoxo, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl bilden,

R³ für ein oder zwei Substituenten steht, die unabhängig voneinander:

Wasserstoff,

F, Cl, Br, I,

XOH, XOR⁴, XOCOR⁴, XOCONHR⁴, XOCOOR⁴,

XCOR⁴, XC(NOH)R⁴, XC(NOR⁴)R^{4'}, XC(NO(COR⁴))R^{4'}

XCN, XCOOH, XCOOR⁴, XCONH₂, XCONHR⁴, XCONR⁴R^{4'}, XCONHOH,

XCONHOR⁴, XCOSR⁴, XSR⁴, XSOR⁴, XSO₂R⁴, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂NR⁴R^{4'},

NO₂, XNH₂, XNHR⁴, XNR⁴R^{4'},

XNHSO₂R⁴, XNR⁴SO₂R^{4'}, XN(SO₂R⁴)(SO₂R^{4'}),

XNHCOR⁴, XNHCOOR⁴, XNHCONHR⁴, Tetrahydro-2,5-dioxopyrrol-1-yl, 2,5-

Dihydro-2,5-dioxopyrrol-1-yl, 2,7-Dihydro-2,7-dioxoisindol-1-yl oder R⁴ sein

können, wobei zwei Substituenten **R³**, wenn sie zueinander orthoständig sind, so

miteinander verknüpft sein können, daß sie gemeinsam Methylen-diylbisoxo,

Ethan-1,2-diylbisoxo, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl bilden

R⁴ C₁₋₄ Perfluoralkyl, C₁₋₆ Alkyl, C₂₋₆ Alkenyl, C₂₋₆ Alkynyl, C₃₋₇ Cycloalkyl, C₁₋₃ Alkyl-C₃₋₇ Cycloalkyl), C₁₋₃ Alkylaryl, C₁₋₃ Alkylheteroaryl, Aryl oder 5-10 gliedriges Heteroaryl mit 1-4 N-, S- oder O-Atomen, wobei die Aryl- und Heteroarylgruppen mit ein oder zwei Substituenten aus F, Cl, Br, CH₃, C₂H₅, NO₂, OCH₃, OC₂H₅, CF₃, C₂F₅ substituiert sein können oder auch eine annelierte Methylenedioxy- oder 1,2-Ethylendioxygruppe tragen können, und weiterhin in einem 4- oder 5-gliedrigen Cycloalkylring ein Ringglied ein N und in einem 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylring ein oder zwei Ringglieder N oder auch ein Ringglied N und ein anderes O darstellen können, wobei die Verknüpfung mit einem dem Ring benachbarten Kohlenstoffatom auch über gegebenenfalls vorhandene Ringstickstoffe erfolgen kann,

A C₁₋₁₀ Alkyl, C₂₋₁₀ Alkenyl, C₂₋₁₀ Alkynyl, (C₀₋₅ Alkyl-C₃₋₇ Cycloalkyl-C₀₋₅ Alkyl), (C₀₋₅ Alkylaryl -C₀₋₅ Alkyl), (C₀₋₅ Alkyl-Heteroaryl-C₀₋₅ Alkyl) wobei die Aryl- und Heteroarylgruppen mit ein oder zwei Substituenten aus F, Cl, Br, CH₃, C₂H₅, NO₂, OCH₃, OC₂H₅, CF₃, C₂F₅ substituiert sein können, und weiterhin in einem 4- oder 5-gliedrigen Cycloalkylring ein Ringglied ein N und in einem 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylring ein oder zwei Ringglieder N oder auch ein Ringglied N und ein anderes O darstellen können, wobei die Verknüpfung des Cycloalkylringes mit einem benachbarten Kohlenstoffatom auch über gegebenenfalls vorhandene Ringstickstoffe erfolgen kann, wobei in einer aliphatischen Kette ein Kohlenstoffatom oder zwei Kohlenstoffatome, die durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind, gegen O, NH, NR⁴, NCOR⁴, NSO₂R⁴ ausgetauscht sein können, mit der Maßgabe, daß die Austauschposition innerhalb der aliphatischen Kette für den Fall, daß Y nicht eine Bindung bedeutet, durch mindestens 2 Kohlenstoffatome von Y getrennt sind und daß die Austauschposition nicht zu gegebenenfalls vorhandenen Doppel- oder Dreifachbindungen benachbart ist, und wobei Alky- oder Cycloalkylgruppen mit bis zu zwei Substituenten aus F, OH, OR⁴, OCOR⁴, =O, NH₂, NR⁴R^{4'}, NHCOR⁴, NHCOOR⁴, NHCONHR⁴, NHSO₂R⁴, SH, SR⁴ substituiert sein können, wobei ausgeschlossen ist, daß mit Ausnahme von Fluor zwei dieser potentiellen Substituenten an demselben Kohlenstoff sitzen, und daß die so substituierten Kohlenstoffe neben einem Heteroatom stehen und/oder ungesättigt sind,

B Wasserstoff,OH, OCOR⁴, OCONHR⁴, OCOOR⁴,COR⁴, C(NOH)R⁴, C(NOR⁴)R⁴, C(NO(COR⁴))R⁴,COOH, COOR⁴, CONH₂, CONHNH₂, CONHR⁴, CONR⁴R⁴, CONHOH, CONHOR⁴,SO₃H, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂NR⁴R⁴,PO₃H, PO(OH)(OR⁴), PO(OR⁴)(OR⁴), PO(OH)(NHR⁴), PO(NHR⁴)(NHR⁴),

Tetrazolyl,

jeweils gebunden an ein Kohlenstoffatom der Gruppe **A**,wobei wenn die Gruppe **B** für OH oder ein Alkoholderivat steht und an einaliphatisches Kohlenstoff der Gruppe **A** gebunden ist, ein potentiell in **A**vorhandenes Heteroatom durch mindestens zwei Kohlenstoffe von **B** getrennt ist,die gesamte Gruppe **A-B** N(SO₂R⁴)(SO₂R⁴) oder NHSO₂R⁴

X eine Bindung, CH₂, (CH₂)₂, CH(CH₃), (CH₂)₃, CH(CH₂CH₃), CH(CH₃)CH₂,
CH₂CH(CH₃),

Y eine Bindung, O, S, SO, SO₂, NH, NR⁴, NCOR⁴, NSO₂R⁴,

5 bedeuten, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Verhütung von Krankheiten, die mit einer Mikroglia-Aktivierung assoziiert sind.

13. Verwendung nach Anspruch 12 wobei in der allgemeinen Formel II

R¹ eine mono- oder bicyclische Arylgruppe oder eine monocyclische 5-6 gliedrige Heteroarylgruppe mit 1-2 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus N, S oder O bedeutet, wobei die genannte Aryl-oder Heteroarylgruppe mit bis zu drei der folgenden Substituenten unabhängig voneinander substituiert sein kann:

F, Cl, Br,

XCOR⁴,XCN, XCOOH, XCOOR⁴, XCONH₂, XCONR⁴R⁴, XCONHR⁴, XCONHOH,XCONHOR⁴, XCOSR⁴XSR⁴,NO₂, XNHR⁴, XNR⁴R⁴, R⁴,

wobei zwei Substituenten an **R¹**, wenn sie zueinander orthoständig sind, so miteinander verknüpft sein können, daß gemeinsam Methylendiylbisoxy, Ethan-1,2-diylbisoxy, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl bilden

5

14. Verwendung nach Anspruch 12 oder 13, wobei in der allgemeinen Formel II R^2 eine mono- oder bicyclische Arylgruppe oder eine monocyclische 5-6 gliedrige Heteroarylgruppe mit 1-2 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus N, S oder O bedeutet, wobei die genannte Aryl- oder Heteroarylgruppe mit bis zu drei der folgenden Substituenten unabhängig voneinander substituiert sein kann:

F, Cl, Br,

XOH, XOR⁴, XOCOR⁴, XOCONHR⁴, XOCOOR⁴,

XCOR⁴, XC(NOH)R⁴, XC(NOR⁴)R^{4'}, XC(NO(COR⁴))R^{4'}

XCN, XCOOH, XCOOR⁴, XCONH₂, XCONR⁴R^{4'}, XCONHR⁴, XCONHOH,

XCONHOR⁴, XCOSR⁴

XSR⁴, XSOR⁴, XSO₂R⁴,

SO₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂NR⁴R^{4'},

NO₂, XNH₂, XNHR⁴, XNR⁴R^{4'}, XNHSO₂R⁴, XN(SO₂R⁴)(SO₂R⁴), XNR⁴SO₂R^{4'},

XNHCOR⁴, XNHCOOR⁴, XNHCONHR⁴, R⁴,

wobei zwei Substituenten an R^2 , wenn sie zueinander orthoständig sind, so miteinander verknüpft sein können, daß gemeinsam Methylendiylbisoxy, Ethan-1,2-diylbisoxy, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl bilden

15. Verwendung nach einem der Ansprüche 12-14, wobei in der allgemeinen Formel II

R^3 für ein oder zwei Substituenten steht, die unabhängig voneinander:

Wasserstoff,

F, Cl, Br,

XOH, XOR⁴, XOCOR⁴, XOCONHR⁴, XOCOOR⁴,

XCOR⁴, XC(NOH)R⁴, XC(NOR⁴)R^{4'}, XC(NO(COR⁴))R^{4'}, XCN,

XSR⁴, XSOR⁴, XSO₂R⁴, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂NR⁴R^{4'},

NO₂, XNH₂, XNHR⁴, XNR⁴R^{4'},

XNHSO₂R⁴, XNR⁴SO₂R^{4'}, XN(SO₂R⁴)(SO₂R⁴),

XNHCOR⁴, XNHCOOR⁴, XNHCONHR⁴ oder R⁴ sein können,

wobei zwei Substituenten R^3 , wenn sie zueinander orthoständig sind, so miteinander verknüpft sein können, daß sie gemeinsam Methylendiylbisoxy, Ethan-1,2-diylbisoxy, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl bilden,

10 16. Verwendung nach einem der Ansprüche 12-15 wobei in der allgemeinen Formel II

A C₁₋₁₀ Alkyl, C₂₋₁₀ Alkenyl, C₂₋₁₀ Alkynyl, (C₀₋₅ Alkyl-C₃₋₇ Cycloalkyl-C₀₋₅ Alkyl) bedeutet, wobei die Aryl- und Heteroarylgruppen mit ein oder zwei Substituenten

aus F, Cl, Br, CH₃, C₂H₅, NO₂, OCH₃, OC₂H₅, CF₃, C₂F₅ substituiert sein können, und weiterhin in einem 4- oder 5-gliedrigen Cycloalkylring ein Ringglied ein N und in einem 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylring ein oder zwei Ringglieder N oder auch ein Ringglied N und ein anderes O darstellen können, wobei die Verknüpfung des Cycloalkylringes mit einem benachbarten Kohlenstoffatom auch über gegebenenfalls vorhandene Ringstickstoffe erfolgen kann, wobei in einer aliphatischen Kette ein Kohlenstoffatom oder zwei Kohlenstoffatome, die durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind, gegen O, NH, NR⁴, NCOR⁴, NSO₂R⁴ ausgetauscht sein können, mit der Maßgabe, daß die Austauschposition innerhalb der aliphatischen Kette für den Fall, daß Y nicht eine Bindung bedeutet, durch mindestens 2 Kohlenstoffatome von Y getrennt sind und daß die Austauschposition nicht zu gegebenenfalls vorhandenen Doppel- oder Dreifachbindungen benachbart ist, und wobei Alky- oder Cycloalkylgruppen mit bis zu zwei Substituenten aus F, OH, OR⁴, OCOR⁴, =O, NH₂, NR⁴R^{4'}, NHCOR⁴, NHCOOR⁴, NHCONHR⁴, NHSO₂R⁴ SH, SR⁴ substituiert sein können, wobei ausgeschlossen ist, daß mit Ausnahme von Fluor zwei dieser potentiellen Substituenten an demselben Kohlenstoff sitzen, und daß die so substituierten Kohlenstoffe neben einem Heteroatom stehen und/oder ungesättigt sind

5

17. Verwendung nach einem der Ansprüche 12-16 wobei in der allgemeinen Formel II

B OH, OCOR⁴, OCONHR⁴, OCOOR⁴,
COOH, COOR⁴, CONH₂, CONHNH₂, CONHR⁴, CONR⁴R^{4'}, CONHOH, CONHOR⁴,
Tetrazolyl, jeweils gebunden an ein Kohlenstoffatom der Gruppe **A** bedeutet,
wobei wenn die Gruppe **B** für OH oder ein Alkoholderivat steht und an ein aliphatisches Kohlenstoff der Gruppe **A** gebunden ist, ein potentiell in **A** vorhandenes Heteroatom durch mindestens zwei Kohlenstoffe von **B** getrennt ist

18. Verwendung nach einem der Ansprüche 12-17 wobei in der allgemeinen Formel II

X eine Bindung oder CH₂ bedeutet

10 19. Verwendung nach einem der Ansprüche 12-18 wobei in der allgemeinen Formel II

Y eine Bindung, O, S, NH, NR⁴, NCOR⁴ oder NSO₂R⁴ bedeutet.

20. Verwendung von

[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]essigssäuremethylester

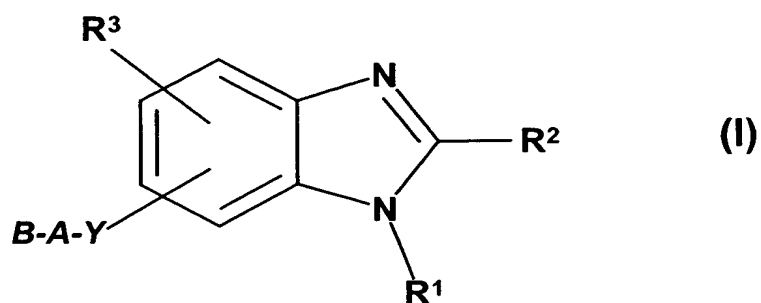
- 5 [(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]essigssäure
 [(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]ethan-1-ol
 3-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]propan-1-ol
 3-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]propansäure
 4-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]butansäureethylester
- 10 4-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]butansäure
 4-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]butan-1-ol
 5-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]pentansäuremethylester
 5-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]pentansäure
 5-[[1-(3-Nitrophenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]pentansäuremethylester
- 15 5-[[1-(3-Nitrophenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]pentansäure
 6-[[1-(3-Nitrophenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
 6-[[1-(3-Nitrophenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
 5-[[1-(4-Nitrophenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]pentansäuremethylester
 5-[[1-(4-Nitrophenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]pentansäure
- 20 6-[[1-(4-Nitrophenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
 6-[[1-(4-Nitrophenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
 6-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäure
 6-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexan-1-ol
 7-[(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]heptansäure
- 25 6-[[2-Phenyl-1-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
 6-[[2-Phenyl-1-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexan-1-ol
 6-[[1-(3-Chlorphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
 6-[[1-(3-Chlorphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexan-1-ol
 6-[[1-(4-Chlorphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
 30 6-[[1-(4-Chlorphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexan-1-ol
 6-[[1-(2-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
 6-[[1-(3-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
 6-[[1-(3-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexan-1-ol
 6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
- 35 6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexan-1-ol
 6-[[1-(3,4-Dimethylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
 6-[[1-(3,5-Dimethylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
 6-[[1-(3-Methoxyphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
 6-[[1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
- 40 6-[[1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
 6-[[1-Phenyl-2-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure

- 5 6-[[1-Phenyl-2-[3-(trifluormethyl)phenyl] -1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexan-1-ol
 6-[[2-(3-Chlorphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
 6-[[2-(3-Chlorphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexan-1-ol
 6-[[2-(4-Chlorphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
 6-[[2-(4-Chlorphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexan-1-ol
- 10 6-[[2-(3-Methylphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
 6-[[2-(3-Methylphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexan-1-ol
 6-[[2-(4-Methylphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
 6-[[2-(4-Methylphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexan-1-ol
 6-[[1-Phenyl-2-(4-pyridinyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
- 15 6-[[5-[[4-(4-Chlorphenyl)sulfonyl]amino]-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
 2-[2-[[1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]ethoxy]essigsäure
 3-[2-[[1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]ethoxy]propansäure
 E-5-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)pent-4-ensäure
 5-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)pentansäure
- 20 (E/Z)-6-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)hex-5-ensäure
 6-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)hexansäure
 (E/Z)-7-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)hept-6-ensäure
 7-(1,2-Diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)heptansäure
 6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-5-yl]oxy]hexansäure
- 25 5-[[5-[[4-(4-Chlorphenyl)sulfonyl]amino]-1,2-diphenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]pentan-
 säure
 6-[[5-[[4-(4-Chlorphenyl)sulfonyl]amino]-1-(4-methylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-
 yl]oxy]hexansäure
 6-[[5-[[4-(4-Chlorphenyl)sulfonyl]amino]-1-(4-methoxyphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-
 yl]oxy]hexansäure
 6-[2-(4-Aminophenyl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Verhütung von Krankheiten, die mit einer Mikroglia-Aktivierung assoziiert sind.

5 Zusammenfassung

Es werden Benzimidazole der allgemeinen Formel I,



10 und die Verwendung von Benzimidazol-Derivaten zur Herstellung von Arzneimitteln zur
Behandlung und Prophylaxe von Erkrankungen, die mit einer Mikroglia-Aktivierung
assoziiert sind, beschrieben.

15